Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. F. Doenecke

Untersuchungen über den Blutammoniakspiegel bei 211 Lebercirrhosekranken ohne und mit Leberausfallskoma mittels einer neuen enzymatischen Methode

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

MARLIES MOMPER

1969

Dekan: Prof. Dr. med. H. Witter
Referent: Prof. Dr. med. D. Müting

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. F. Doenecke

Untersuchungen über den Blutammoniakspiegel bei 211 Lebercirrhosekranken ohne und mit Leberausfallskoma mittels einer neuen enzymatischen Methode

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
MARLIES MOMPER

1969

Dekan: Prof. Dr. med. H. Witter
Referent: Prof. Dr. med. D. Müting

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 22. Mai 1969 abgelegt .

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung und Fragestellung	1
Methode	6
Patientengut	8
Ergebnisse	12
a) allgemein-biochemische Befunde	12
b) Blutammoniak-Analysen	17
c) klinische Verlaufsbeobachtungen	26
Besprechung der Ergebnisse	56
Zusammenfassung	74
Literaturverzeichnis	80

Einleitung

Bekanntlich entsteht Ammoniak im Darm durch bakterielle Zersetzung und gelangt über die Pfortader in die Leber. Dort wird er über den Harnstoffzyklus entgiftet. Der Blutammoniak kann deswegen deutlich erhöht sein, wenn vermehrt Ammoniak aus dem Darm entsteht - wie zum Beispiel im Anschluß an gastrointestinale Blutungen - und dieser Ammoniak dann in einer stark geschädigten Leber nicht ausreichend entgiftet werden kann. Das ist vor allem bei der Lebercirrhose der Fall. Bei fortgeschrittener portaler Hypertension kann es außerdem noch zu arterio-venösen Kurzschlüssen (shunts) kommen, durch die Ammoniak unter Umgehung der Leber in den arteriellen Kreislauf gelangt. So kann es schließlich zu erheblichen Hirnschäden durch die arterielle Hyperammoniämie kommen. Daher ist es verständlich, daß sich Kliniker und Biochemiker seit langem bemühen, ein für klinische Zwecke brauchbares Verfahren zur Ammoniakbestimmung zu entwickeln.

Die ersten Blutammoniak-Bestimmungen wurden 1895 von NENCKI und ZALESKI (36, 37) durchgeführt. Die von ihnen gefundenen Werte lagen bei 2 mg %. Zuvor hatte schon FRERICHS (8) an die Möglichkeit erhöhter Blutammoniakwerte gedacht, da er fand, daß die Harnstoffausscheidung bei Leberkranken ver-

mindert war.

Seit den Untersuchungen von HAHN, MASSEN, NENCKI und PAWLOW (1893) (12) an Eck'schen Fistelhunden ist bekannt, daß manche Hunde nach reichlicher Fleischzufuhr in komaartige Zustände verfallen: "Hunde, bei welchen das Blut des Verdauungskanals infolge der Eck'schen Operation direkt in die Hohlvene geht, ohne die Leber zu passieren, können kein Fleisch vertragen, ohne ernste Störungen des Nervensystems, die oft den Tod zur Folge haben, zu erleiden". Die Autoren vermuteten als Ursache dieser Symptome, daß im Darm aus Fleischeiweiß Carbaminsäure gebildet wird, die vom Darm über die portocavale Anastomose ins Gehirn gelangt. Sie sahen nämlich, daß das gleiche Bild nach oralen Gaben von Carbaminsäure entstand. 1922 hat MATTHEWS (23) nach Beobachtungen an Tieren dann den Ammoniak als einzige Ursache für die Symptome der Fleischintoxikation herausgestellt.

1933 gab FULD (9) eine kolorimetrische Bestimmungsmethode mit Nesslers Reagens an und fand einen Mittelwert von o,o42 mg %. Er untersuchte u.a. auch den Blutammoniakgehalt bei Leberkranken. Es ist interessant, daß er schon damals bei Cirrhotikern, die eiweißarm ernährt waren, häufig normale Werte ermittelte. Nach ADLERSBERG und TAUBENHAUS (1) beträgt der Mittelwert bei Gesunden mit dieser Methode

weniger als o,o5 mg %.

1932 berichteten van CAULAERT und DEVILLER (6o, 61, 62) über komatöse Zustände bei Lebercirrhotikern nach Ammoniumchlorid-Einnahme und nahmen einen Zusammenhang mit den erhöhten Blutammoniakwerten an. Sie wiesen erstmals darauf hin, daß als Ursache der Ammoniak-Erhöhung nicht nur die gestörte Leberfunktion, sondern auch Veränderungen im Pfortaderkreislauf in Frage kommen.

KIRK (16) kam 1936 nach ausgedehnten Untersuchungen bei Patienten mit Hepatitis und Cirrhose zu dem Ergebnis, daß die Konzentration von Ammoniak im Blut in erster Linie die Größe und das Ausmaß des Kollateralkreislaufs im Pfortadergebiet wiederspiegelt. Er konnte zeigen, daß Pfortaderblut 2-8 mal soviel Ammoniak enthält wie peripheres Blut.

Seit 1935 wurden fast alle Blutammoniak-Bestimmungen nach dem Mikrodiffusionsverfahren von CONWAY durchgeführt. Es sind viele Modifikationen erarbeitet worden (z.B. nach ROMAN und NADER, 1961) (46), doch waren diese für klinische Zwecke wenig brauchbar, da sie relativ aufwendig und störanfällig waren. Ein einfacheres kolorimetrisches Verfahren wurde von MÜLLER-BEISSENHIRTZ und KELLER (29) entwickelt. Es basiert auf einer Phenol-Hypochlorit-Farbreaktion (Berthelot-Reak-

tion). Jedoch ist diese Methode für wissenschaftliche Fragestellungen nicht genau genug und wird außerdem durch einen Überschuß an Aminosäuren gestört.

Es war deswegen ein wirklicher methodischer Fortschritt, als SCHMIDT und SCHWARZ (47) eine enzymatische Methode zur Bestimmung des Blutammoniaks entwickelten. Sie basiert auf einer umgekehrten Glutamatdehydrogenase-Reaktion. (Einzelheiten siehe methodischer Teil). Mit diesem Verfahren wird an der I. Medizinischen Universitätsklinik Homburg seit 5 Jahren mit großem Erfolg gearbeitet, wobei noch einige Verbesserungen entwickelt wurden. Gleichzeitig kam es in den letzten Jahren zu einer erheblichen Zunahme der Neuaufnahmen von Patienten mit einer Lebercirrhose sowie zu einem gehäuften Auftreten eines Leberausfallskomas bei diesen Lebercirrhosekranken. So konnten insgesamt in lo Jahren an der I. Medizinischen Universitätsklinik Homburg 5oo Lebercirrhosekranke aufgenommen werden, davon allein 2oo in den letzten 3 Jahren.

Wir stellten es uns daher zur Aufgabe, folgenden Fragen nachzugehen:

1) Besteht eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der portalen Hypertension und den Störungen der Leberfunktionen einerseits und der Höhe des Blutammoniakspiegels andererseits ?

2) Besteht eine Beziehung zwischen der Ätiologie der Cirrhose und dem Blutammoniakspiegel ?

3) Wie verhält sich der Blutammoniak in den verschiedenen Stadien des Leberausfallskomas ?

4) Welche Faktoren beeinflussen den Blutammoniak bei Lebercirrhose zusätzlich ?

5) Inwieweit kann die Hyperammoniämie therapeutisch beeinflußt werden ?

Methode

1965 berichteten F.H. SCHMIDT und U. SCHWARZ (47) über ein neues enzymatisches Verfahren zur Blutammoniakbestimmung. Es handelt sich dabei um ein umgekehrtes Verfahren wie bei der Bestimmung der Glutamatdehydrogenase, indem hier nicht der Verbrauch an Glutamat bestimmt wird, sondern die Entstehung von NAD:

$$\text{Ketoglutarat} + NH_4 + H + \text{NADH} \xrightarrow{\text{GLDH}} \text{Glutamat} + \text{NAD} + H_2O$$

GLDH = Glutamatdehydrogenase

NAD = Nicotinamid-adenin-dinucleotid x 1)

Die Ammoniakkonzentration ist dem gebildeten NAD und damit dem Extinktionsabfall direkt proportional. Die Bestimmungen wurden in der Modifikation von D. MÜTING, J. HEINZE, J. REIKOWSKI, G. BETZIEN, M. SCHWARTZ und F.H. SCHMIDT durchgeführt. Es werden dazu 2 ml Blut benötigt, die sofort nach Entnahme am Krankenbett in eisgekühlte Trichloressigsäure gegeben und zentrifugiert werden. Die Weiterverarbeitung muß sofort erfolgen, um die Gefahr einer sekundären NH_3-Bildung zu vermeiden. 1 ml vom Überstand wird nach Neutralisation mit $K_3\ PO_4$ in eine 10 mm Küvette (Eppendorf-Photometer) gefüllt und das Testgemisch, bestehend aus Tris-

x 1) Früher: DPN oder Diphosphopyridin-nucleotid

puffer, Ketoglutarat und NADH, hinzugefügt. Die Reaktion wird mit Glutamatdehydrogenase gestartet. Das Ende der Reaktion ist etwa nach 3o min. erreicht.

Falls die Bestimmung nicht sofort nach Blutentnahme erfolgen kann, muß die neutralisierte Probe in der Tiefkühltruhe eingefroren werden, die Aufbewahrung im Kühlschrank ist nicht ausreichend. Das Verfahren ist relativ einfach und vor allem spezifisch.

Der Mittelwert beträgt nach MÖTING (34) et al. bei Frauen 75 µg % und bei Männern 62 µg % (Bestimmung bei 2oo gesunden Erwachsenen).

Patientengut

Der Ammoniakgehalt des Blutes wurde bei 211 Lebercirrhosekranken bestimmt. Die Patienten wurden zuerst gemäß der Schwere der Erkrankung in 2 große Gruppen geteilt:

I. Gruppe: Patienten mit kompensierter Lebercirrhose
II. Gruppe: Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose.

Zur Gruppe der kompensierten Cirrhosen wurden diejenigen Patienten gerechnet, bei denen sich keine klinischen oder laparoskopischen Zeichen für eine wesentliche portale Hypertension fanden. Die Eiweißsynthese war noch ausreichend, es bestanden keine neurologischen Symptome.

Als dekompensierte Cirrhosen wurden diejenigen Patienten aufgefaßt mit deutlichen Zeichen einer portalen Hypertension wie Milzvergrößerung, Oesophagusvarizen und Aszites. Bei ihnen war die Eiweißsynthese erheblich vermindert.

Die Zahl der kompensierten Lebercirrhosen betrug 101, es waren 87 Männer und 14 Frauen (86 % : 14 %). Bei den dekompensierten Cirrhosen waren es 110 Kranke, 91 Männer und 18 Frauen (82 % : 18 %). Zusammen ergibt sich ein Verhältnis von 173 Männern zu 33 Frauen = 85 % : 15 % im Alter von 14-78 Jahren.

Bei 31 % (= 64 von 211) der Cirrhosekranken bestand außerdem ein Diabetes oder eine diabetische Stoffwechsellage.

Nach der Ätiologie der Cirrhose wurde eine weitere Unterteilung vorgenommen:

1. Gruppe: posthepatitische Lebercirrhose

In dieser Gruppe wurden diejenigen Patienten zusammengefaßt, die anamnestisch eine Hepatitis epidemica angaben. Auch die Patienten, bei denen der laparoskopische Befund noch eine chronische Hepatitis ergab, die histologische Untersuchung jedoch bereits einen cirrhotischen Umbau erkennen ließ, wurden zu dieser Gruppe gerechnet.

Es handelt sich um 49 kompensierte und 32 dekompensierte Cirrhosekranke im Alter von 31 bis 73 Jahren (68 Männer und 13 Frauen). In 52 Fällen konnte die Diagnose laparoskopisch oder/und histologisch gesichert werden. Diese werden in den Tabellen jeweils zuerst aufgeführt. Bei 17 Kranken bestand zusätzlich ein Diabetes mellitus, 7 mal fand sich eine diabetische Stoffwechsellage.

Der Anteil der posthepatitischen Lebercirrhosen beträgt 38 %.

2. Gruppe: Alkohol-Cirrhosen

Bei der 2. Gruppe handelt es sich um Patienten, bei denen ein jahrelanger, schwerer Alkoholabusus verlag. Es sind 35 Kranke, 18 kompensierte und 17 dekompensierte im Alter von 34 - 78 Jahren. Der Anteil der Männer war in dieser Gruppe am größten, nämlich 33 Männer zu 2 Frauen. 4 Patienten wurden im Delirium tremens eingeliefert. Eine Laparoskopie konnte in 18 Fällen ausgeführt werden. Bei 9 Cirrhosekranken bestand ein Diabetes mellitus, bei 8 Patienten eine diabetische Stoffwechsellage, davon allein 7 in der Gruppe der kompensierten Cirrhosen, während bei den dekompensierten Cirrhosen der manifeste Diabetes mellitus mit 6 Fällen überwog.

17 % der Cirrhosen sind in unserem Krankengut alkoholischer Genese.

3. Gruppe: cholangitische und biliäre Cirrhosen

In 5 % der Fälle war eine Erkrankung der Gallenwege als Ursache für die Entstehung einer Lebercirrhose zu betrachten. Es waren 1o Patienten im Alter von 14 - 74 Jahren, 5 Männer und 5 Frauen. Der Anteil der Frauen war also in dieser Gruppe am größten. In 5 Fällen konnte die Diagnose durch eine Laparoskopie, Operation oder Obduktion bestätigt werden. 3 Patienten hatten zusätzlich einen Diabetes mellitus, einmal bestand eine diabetische Stoffwechsellage.

4. Gruppe: Cirrhosen unklarer Ätiologie und Mischfälle

Da nicht immer eine klare Ursache für die Entstehung einer Cirrhose ermittelt werden konnte, wurden in der 4. Gruppe diejenigen Patienten zusammengefaßt, deren Anamnese bezüglich einer Leberschädigung leer war, oder bei denen mehrere Faktoren zusammenwirkten. Diese Gruppe umfaßte 85 Patienten, 31 kompensierte und 54 dekompensierte, im Alter von 78 - 21 Jahren. Es waren 72 Männer und 13 Frauen. Laparoskopiert wurde 33 Patienten.

11 Kranke waren früher an einer Hepatitis epidemica erkrankt, gleichzeitig lag ein schwerer Alkoholabusus vor. Eine Hämochromatose bestand in 4 Fällen, 2 Patienten hatten eine schwere Dystrophie durchgemacht. Auch 18 Patienten mit einer schweren Cirrhose cardiaque wurden zu dieser Gruppe gerechnet. Insgesamt konnte also in 35 Fällen = 17 % eine Ursache für die Schädigung der Leber gefunden werden, bei 5o Fällen = 23 % konnte keine Ursache ermittelt werden.

15 mal bestand zusätzlich ein Diabetes mellitus, in 4 Fällen eine diabetische Stoffwechsellage. Bei der Obduktion wurde 4 mal ein Lebercarcinom gefunden.

Ergebnisse

Im folgenden sollen die Ergebnisse der allgemein-klinischen Daten, zusammen mit den biochemischen Befunden der einzelnen Cirrhose-Gruppen besprochen werden. Anschließend wird auf die Analysen der Ammoniakbestimmungen in ihrer Abhängigkeit von der Ätiologie und der Schwere der Erkrankung eingegangen.

Die Ergebnisse der allgemeinen biochemischen Befunde werden in den Tabellen Nr. 22 und 23 wiedergegeben.

Der Serum-Eiweißgehalt lag im Mittel mit 7,4 g % bei den kompensierten Lebercirrhosen im Normalbereich, jedoch streuten die Werte von 5,2 g % bis 9,o g %. Bei den dekompensierten Lebercirrhosen wurde ein Gesamteiweiß von 6,8 g % errechnet mit einer Schwankungsbreite von 4,6 g % bis 9,1 g %. Dieser Wert lag an der unteren Grenze der Norm.

In den einzelnen, nach der Ätiologie geordneten Gruppen, ergaben sich nur ganz geringfügige Unterschiede, die statistisch nicht gesichert sind.

Die Serum-Elektrophorese zeigte die für die Lebercirrhose typischen Veränderungen: Bei Patienten ohne portale Hypertension war das Albumin mit 3,21 g % mäßig erniedrigt (Streubreite 1,83 g % - 5,1 g %), im Stadium der Dekompensation war die Albuminsynthese mit 2,51 g % (Streubreite

1,13 g % - 4,o2 g %) dagegen deutlich vermindert.

Der Albuminabnahme entsprach eine Zunahme der Globulin-Fraktionen. Bei den kompensierten Cirrhosen betrug das Gamma-Globulin im Mittel 1,91 g % (Streubreite o,72 g % - 3,94 g %), bei den dekompensierten Patienten lag der Wert bei 2,35 g % (Streubreite o,9 g % - 4,7 g %).

Die Ätiologie der Cirrhose ließ keinen Einfluß auf die serumelektrophoretische Eiweißzusammensetzung erkennen. Ebenso waren die Unterschiede zwischen den laparoskopisch gesicherten Cirrhosen und den nur klinisch gesicherten Cirrhosen unbedeutend.

Das Prothrombin, neben dem Albumin ein weiterer leberspezifischer Eiweißkörper, war ebenfalls deutlich erniedrigt. Bei den kompensierten Cirrhosen fanden wir einen Quickwert von 73 % (Schwankungsbreite 4o % - 1oo %), im Stadium der Dekompensation war er auf 52 % gesunken (Schwankungsbreite 22 % - 8o %). Einen etwas günstigeren Wert von 56 % zeigten die dekompensierten Cirrhosen alkoholischer Genese, doch war der Unterschied statistisch nicht gesichert.

Nur leicht erhöht war das Gesamt-Serum-Bilirubin in der Gruppe der kompensierten Cirrhosen mit 1,5 mg %, die posthepatitischen Cirrhosen zeigten dabei keine höheren Werte. Im Stadium der portalen Hypertension war dagegen häufiger

ein Ikterus festzustellen. Im Mittel betrug das Bilirubin 4,5 mg %, die Streubreite war dabei beträchtlich, nämlich von normalen Werten bis 23 mg %. Auch hier war keine Beziehung zur Ätiologie zu erkennen.

Der Serum-Eisenspiegel war bei den kompensierten Lebercirrhosen mit 133 µg % mäßig, bei den dekompensierten Cirrhosen mit 175 µg % stärker erhöht. Die Werte lagen in weiten Grenzen, bei Patienten ohne portale Hypertension von 32 µg % bis 336 µg % im Stadium der Dekompensation streuten die Werte von 22 µg % bis 31o µg %. Am häufigsten wurde ein erhöhter Eisenspiegel in der Gruppe der dekompensierten posthepatitischen Cirrhosen gefunden.

Die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase zeigte ein sehr unterschiedliches Verhalten. Im Mittel war bei den kompensierten Cirrhosen SGPT mit 21 I.E. zwar leicht erhöht, doch hatten von 1o1 Patienten nur 4o pathologische Werte. Bei diesen wurde ein Mittelwert von 5o I.E. errechnet. Die alkalische Phosphatase zeigte ein ähnliches Bild. Mit 16 I.E. war sie zwar ebenfalls gering erhöht, doch hatten nur 19 Patienten erhöhte Werte, im Mittel 33 I.E. Diese Patienten mit erhöhten Enzym-Aktivitäten hatten gleichzeitig höhere Serum-Bilirubin- und γ-Globulin-Werte als das Gesamt-Patientengut. Das Bilirubin dieser Gruppe betrug 2,o mg % und das γ-Globulin

war auf 2,1 g % angestiegen.

Noch deutlicher wurde dieses Verhalten im Stadium der Dekompensation. Von 110 Cirrhosekranken hatten 52 einen erhöhten SGPT-Wert, im Mittel 63 I.E. Die alkalische Phosphatase lag bei 37 Patienten über dem Normalbereich. Das Serum-Bilirubin dieser Patienten betrug 5,6 mg %, das γ-Globulin 2,6 g %. Als Mittelwert aller dekompensierten Cirrhosen wurden 4,5 mg % Bilirubin und 2,35 g % γ-Globulin errechnet.

Elektrolyt-Haushalt

Die Serum-Elektrolyte Natrium, Kalium und Chlorid lagen bei den kompensierten Cirrhosen in allen Gruppen durchschnittlich im Normalbereich.

Bei Patienten mit portaler Hypertension wurden vor allem Störungen des Kalium-Haushaltes gefunden. Der Mittelwert aller dekompensierten Lebercirrhosen lag mit 4,2 mval/l zwar an der unteren Grenze der Norm, jedoch bestand bei 32 Patienten (= 29 %) eine Hypokaliämie, im Mittel 3,6 mval/l 8 Patienten hatten dagegen eine Hyperkaliämie, im Durchschnitt 5,8 mval/l. Diese Werte wurden alle zu Beginn der stationären Behandlung ermittelt, im weiteren Verlauf der Erkrankung wurden bei fortgeschrittener portaler Hypertension häufiger Hyperkaliämien gefunden. Diese waren entweder durch eine Therapie mit Aldosteron-Antagonisten bedingt oder Zeichen einer Niereninsuffizienz.

Der Mittelwert von Natrium = 143 mval/l und Chlorid = 1o4 mval/l lag auch bei den dekompensierten Cirrhosekranken im Normalbereich.

Die Xanthoproteinreaktion als Maß aromatischer Aminosäuren und ihrer Abbauprodukte war bei den kompensierten Cirrhosen mit 22 E normal, bei portaler Hypertension lag der Wert mit 28 E im oberen Normbereich. In beiden Gruppen wurde der Harnstoff-Stickstoff mit 21 und 23 mg % im Normalbereich gefunden. Ebenso war das Kreatinin mit 1,1 und 1,o mg % im Mittel nicht pathologisch verändert, obwohl insgesamt bei 18 Patienten gering erhöhte Werte ermittelt wurden.

Ergebnisse der Blutammoniakbestimmungen

Die Bestimmungen des venösen Blutammoniaks wurden in den ersten Tagen des stationären Aufenthaltes der Patienten durchgeführt, also möglichst vor Beginn einer ammoniaksenkenden Therapie oder einer eiweißarmen Diät. Während der Behandlung wurden in vielen Fällen Verlaufsbestimmungen durchgeführt, auf deren Wiedergabe aus Platzgründen verzichtet wurde.

Die Werte von Aufnahme und Entlassung sind in Tabelle Nr. 24 aufgezeichnet. Einschränkend muß hier vermerkt werden, daß nicht bei allen Patienten Blutammoniakbestimmungen vor Entlassung durchgeführt wurden.

In der Gruppe der dekompensierten Cirrhosen wurden die Patienten, die im Leberausfallskoma aufgenommen wurden, gesondert zusammengestellt, ebenso wurden die Blutammoniakanalysen, die vor dem Tode der Patienten erfolgten, getrennt aufgeführt. (Bei der Errechnung der Mittelwerte blieben diese Werte außer Betracht).

Der mittlere venöse Blutammoniakspiegel war in der Gruppe der kompensierten Cirrhosen mit 129 $\pm$ 52 µg % NH_3 erhöht, bei dekompensierten Patienten betrug er 160 $\pm$ 66 µg %. Der Unterschied ist zwischen kompensierten und dekompensierten Cirrhosen statistisch gesichert ($p = 0{,}0005$). Der vor Ent-

lassung bestimmte Wert lag bei den kompensierten Cirrhosen bei 95 $\pm$ 37 µg % (im Vergleich zur Aufnahme: $p < 0{,}01$). Bei Patienten mit portaler Hypertension wurde bei denjenigen, die entlassen werden konnten, ein ebenfalls im oberen Normbereich liegender Wert von 104 $\pm$ 43 µg % gefunden.

Insgesamt hatten bei Aufnahme von 101 kompensierten Patienten 52 = 51 % einen erhöhten venösen Blutammoniakspiegel, bei 49 (= 49 %) Patienten lag er im Normalbereich. Bei Entlassung hatten nur noch 23 Patienten erhöhte Werte (= 22 %). Im Stadium der Dekompensation war der Blutammoniakspiegel bei Aufnahme häufiger erhöht: Von 110 Patienten waren es 80 (= 72%). Von 38 Fällen, die entlassen wurden, hatten noch 11 Patienten (= 30 %) erhöhte Werte.

In den einzelnen Gruppen ergaben sich folgende Werte:

1. Gruppe: posthepatitische Lebercirrhosen

Der Mittelwert der kompensierten Gruppe betrug für die laparoskopisch gesicherten Cirrhosen 133 $\pm$ 45 µg % und für die klinisch gesicherten 144 $\pm$ 56 µg %. Bei Entlassung wurden mit je 100 µg % und 107 µg % Werte an der oberen Normgrenze gefunden. Von 49 Patienten hatten bei Aufnahme 31 = 65 % einen erhöhten venösen Blutammoniakspiegel, der höchste Wert lag bei 221 µg % NH_3. Vor Entlassung war er dagegen nur noch bei 7 Kranken erhöht, bis maximal 194 µg %.

Von 32 dekompensierten Lebercirrhosekranken wurden 23 ohne neurologische Symptome aufgenommen. Der Blutammoniakspiegel dieser Patienten betrug im Mittel 17o ± 66 µg % (laparoskopisch gesicherte Fälle) und 151-+ 69 µg % (klinisch gesicherte Fälle). Der höchste Wert betrug 299 ug %. 12 Patienten konnten gebessert entlassen werden, sie alle hatten bis auf einen Patienten normale Werte des Blutammoniaks, im Mittel lag er bei 94 ug (laparoskopisch gesichert) und 87 ug % (klinisch gesicherte Fälle).

2. Gruppe: Alkoholcirrhosen

Auch für die Alkoholcirrhosen wurden die Werte für laparoskopisch gesicherte und klinisch gesicherte Fälle getrennt berechnet. Im Mittel wurden Werte von je 127 ± 55 µg % und 123 ± 5o ug % gefunden. Vor einer ammoniaksenkenden Therapie hatten von 18 Patienten 6 = 33 % einen erhöhten Blutammoniakspiegel, der größte Wert lag bei 21o µg %. Bei Entlassung lag er mit durchschnittlichen Werten von 98 ± 22 µg % und 73 ± 21 µg % im Normalbereich. Erhöht wer der Blutammoniakspiegel noch bei 3 Patienten.

Im Stadium der Dekompensation betrug der Mittelwert bei Aufnahme ohne Koma-Fälle 171 ± 7o ug % (laparoskopisch gesicherte Fälle) und 155 ± 77 ug % (klinisch gesicherte Fälle). Von 17 Patienten hatten 12 erhöhte Werte (= 7o %), der höchste Wert lag bei 238 ug %. Die Blutammoniakbestimmungen vor Ent-

lassung ergaben bei 8 Patienten einen Mittelwert von 86 ug % (laparoskopisch gesichert) und 93 ug % (klinisch gesichert). 2 Kranke hatten noch erhöhte Werte, maximal bis 138 µg %.

3. Gruppe: biliäre und cholangitische Cirrhosen

Die nur 3 Patienten umfassende Gruppe der kompensierten cholangitischen Cirrhosen hatte bei Aufnahme einen über dem Gesamt-Durchschnitt liegenden Blutammoniakspiegel von 18o ug %. Der höchste Wert lag bei 21o ug %. Vor Entlassung wurden in 2 Fällen Bestimmungen durchgeführt, die Ergebnisse lagen im Normalbereich.

Im Stadium der Dekompensation wurde ebenfalls ein Mittelwert gefunden, der über dem Durchschnitt lag. Ohne Aufnahme im Leberkoma betrug der Blutammoniakspiegel im Mittel 247 ug %, der höchste Wert lag bei 326 ug %. Wegen der geringen Zahl der Fälle (n = 7) konnte der Unterschied zu dem Gesamt-Mittelwert statistisch nicht gesichert werden.

Entlassen wurden 3 Patienten mit einem im Mittel noch gering erhöhten Blutammoniakspiegel von 114 µg %.

4. Gruppe: Cirrhosen unklarer Ätiologie und Mischfälle

Der venöse Blutammoniakspiegel betrug bei kompensierten Cirrhosekranken, deren Diagnose durch eine Laparoskopie bestätigt wurde, durchschnittlich 127 $\pm$ 6o µg %, die übrigen wiesen einen Wert von 1o7 $\pm$ 54 µg % auf. Der Unterschied ist

statistisch nicht gesichert. Der höchste Wert wurde mit 183 µg % ermittelt. Von 31 Patienten hatten bei Aufnahme 12 (= 39 %) erhöhte Werte, der Anteil der Patienten mit Werten im Normalbereich war also in dieser Gruppe (neben den Alkoholcirrhosen) am größten. Besonders häufig wurde ein normaler oder nur leicht erhöhter Blutammoniak bei den cardial bedingten Cirrhosen gefunden.

Bei der Entlassung betrug der Mittelwert für laparoskopisch gesicherte Fälle 8o ± 28 µg %. Mit Ausnahme von 4 Patienten hatten alle normale Werte. Der höchste Wert bei Entlassung von 188 ug % wurde bei einem Patienten bestimmt, der gleichzeitig ein Lebercarcinom hatte.

Für Patienten mit portaler Hypertension wurden folgende Werte ermittelt: Von 54 Patienten hatten bei Aufnahme 35 (= 65 %) einen erhöhten Blutammoniakspiegel. Der Mittelwert lag für laparoskopisch gesicherte Fälle bei 147 ± 55 µg %, für klinisch gesicherte Cirrhosen wurden im Mittel 127 ± 48 ug % errechnet. Auch hier ist der verhältnismäßig niedrige Mittelwert auf die Werte der Patienten mit Cirrhose cardiaque zurückzuführen. Für diese Patienten betrug der Mittelwert nur 129 ug %. Der höchste Blutammoniakspiegel lag in der Gruppe der dekompensierten Cirrhosen bei 24o µg %.

Bei 16 Patienten wurden vor Entlassung Blutammoniakbestimmungen durchgeführt. Der Mittelwert lag bei 1o9 ug % für

laparoskopisch gesicherte Fälle und bei 108 ug % für klinisch gesicherte Cirrhosen. 7 Patienten hatten noch erhöhte Werte, bis maximal 204 ug %.

Ergebnisse der Bestimmungen arterio-venöser Blutammoniak-differenzen

Bei einem Teil der Patienten wurden neben venösen auch arterielle Blutammoniakbestimmungen durchgeführt. Zur Gewinnung arteriellen Blutes wurde die Arteria femoralis punktiert, das venöse Blut wurde einer Cubitalvene entnommen.

Es handelte sich um 40 kompensierte Patienten und um 37 Kranke mit Zeichen einer portalen Hypertension. Auch bei 43 Patienten im Leberausfallskoma wurde die arterio-venöse Differenz bestimmt.

Bei Patienten ohne portale Hypertension wurde ein arterieller Blutammoniakspiegel von 121 $\pm$ 38 ug % ermittelt, der gleichzeitig bestimmte venöse Wert lag bei 82 $\pm$ 35 ug %. Bei Kranken mit portaler Hypertension betrug der Ammoniakgehalt der A. femoralis 141 $\pm$ 43 ug %, venös lag er bei 103 $\pm$ 46 ug %. Dabei fiel auf, daß die venösen Werte wesentlich niedriger lagen als die zuvor angegebenen Mittelwerte für kompensierte und dekompensierte Cirrhosen. Die Ursache dieser unterschiedlichen Ergebnisse lag in der Tatsache, daß die Bestimmungen

der arterio-venösen Differenzen erst im Verlaufe der stationären Behandlung erfolgten und eine Normalisierung des venösen Blutammoniakspiegels durch therapeutische Maßnahmen bereits eingetreten war.

Bei 23 Patienten mit Leberausfallskoma Grad I und II wurde ein arterieller Wert von 351 $\pm$ 147 µg % ermittelt, der venöse Blutammoniakspiegel lag bei 188 $\pm$ 147 µg %. Im Leberkoma Stadium III wurde bei 2o Patienten im Mittel ein arterieller Wert von 5o6 $\pm$ 161 µg % bestimmt. Der venöse Wert dieser Patienten betrug 299 $\pm$ 139 µg %.

Die arterio-venöse Differenz ohne und mit portaler Hypertension lag in der gleichen Größenordnung, sie betrug je 39 und 38 µg %.

Im Leberkoma wurde dagegen eine sehr viel größere Differenz gefunden, für Stadium I bis II betrug sie 163 µg % und für Stadium III sogar 2o7 µg %.

Ergebnisse der Blutammoniakvestimmungen im Leberausfallskoma

Die Patienten mit Leberausfallskoma wurden gemäß der Schwere der neurologischen Störungen in 2 Gruppen geteilt. In der I. Gruppe wurden diejenigen Patienten zusammengefaßt, die sich(nach der Einteilung von SHERLOCK (52), MARTINI (22),

MARKHOFF (19) und MÜTING (33)) im Stadium I bis II befanden. Kennzeichen dieser Stadien sind :

Stadium I: geringe Störung der Bewußtseinslage, verminderte Merkfähigkeit, beginnender Tremor.

Stadium II: delirante Erscheinungen mit Hypermotorik und Erregungszuständen (flapping-tremor), grobe Störungen der Bewußtseinslage.

In die II. Gruppe wurden diejenigen Patienten mit einer völligen Bewußtlosigkeit = Stadium III eingereiht.

Im Leberausfallskoma Stadium I-II befanden sich 33 Patienten, davon hatten lo (= 3o %) einen im Normalbereich liegenden Blutammoniakspiegel. Im Mittel war er jedoch auf 213 $\pm$ 122 µg % erhöht, den größten Wert von 56o µg % hatte ein Patient (Nr. 8 der Koma-Tabelle) im Endstadium einer Alkoholcirrhose.

Im Stadium III wurden bei 34 Patienten Blutammoniak-Analysen durchgeführt. Es hatten 6 Kranke = 18 % normale Werte, bei 4 weiteren bestand ein nur gering erhöhter Blutammoniakspiegel (bis 13o ug %), so daß sich insgesamt der gleiche Prozentsatz normaler Werte ergibt wie bei Patienten im Stadium I und II. Die höchsten Werte dieser Gruppe betrugen 842 ug % und 853 µg %. Dies waren Patienten mit mehrfachen schweren Oesophagusvarizenblutungen. Patient Nr. 22 (A.K.)

ist als Beispiel näher beschrieben.

Der Mittelwert der Patienten mit Leberausfallskoma im Stadium III betrug 32o $\pm$ 2o9 ug %. Die Abbildung Nr. 12 zeigt dabei große Streubreite der Werte.

Tabelle 15

Blutammoniakspiegel bei kompensierter posthepatitischer Lebercirrhose

Lfd.Nr.	Name	Datum	NH_3 bei Aufnahme µg %	NH_3 bei Entlassung µg %
1.	B.,Alfred	2. 2.66	161	141
2.	D.,Anni	17. 3.67	161	1o5
3.	E.,Johann	12. 5.65	88	55
4.	F.,Ludwig	21. 6.66	177	111
5.	G.,Hilde	7. 5.65	137	119
6.	H.,Jakob	19. 1.66	166	193
7.	H.,Friedr.	15. 3.66	39	144
8.	H.,Albert	18. 1.67	122	-
9.	K.,Erich	15. 6.67	1oo	67
1o.	J.,Hans	3o. 8.67	15o	66
11.	L.,Alois	21. 1.66	166	99
12.	L.,Willi	23. 1.65	182	52
13.	M.,Norb.	18.11.66	72	99
14.	P.,Barb.	19.1o.65	157	-
15.	Sch.,Leo	15. 9.65	1o6	1oo
16.	Sch.,Emil	1o. 5.66	31	89
17.	St.,Werner	1o. 5.66	221	78
18.	St.,Herm.	3.11.65	116	61
19.	W.,Phil.	21. 3.66	94	56
2o.	W.,Albert	16. 8.65	155	149
21.	W. ,Maria	11. 7.67	132	161
22.	B.,Jakob	7.12.66	193	83
23.	B.,Erwin	18. 4.67	177	
24.	K.,Eduard	1o. 7.67	55	55
25.	S.,Joh.	26. 6.67	127	94
26.	W.,Walter	1. 3.67	83	-

Lfd.Nr.	Name	Datum	NH_3 bei Aufnahme µg %	NH_3 bei Entlassung µg %
27.	F.,Gottlob	11.11.65	171	144
28.	Sch.,Edith	14. 2.68	166	61
29.	T.,K.-Heinz	5. 9.68	1o3	5o
3o.	G.,Heinz	11.11.68	139	111
31.	H.,Fred	13. 9.67	66	-
32.	L.,Mathias	28.11.68	44	1o5
33.	E.,Henriette	3o. 1.67	89	94
34.	A.,Karl	13.11.66	66	-
35.	B.,Karl	27.1o.66	221	111
36.	B.,Luise	15. 3.66	221	5o
37.	B.,August	19. 6.66	15o	89
38.	B.,Jakob	7.12.66	193	83
39.	D.,Jakob	7. 4.67	116	-
4o.	H.,Alois	13. 9.67	72	111
41.	H.,Josef	12.1o.66	221	99
42.	J.,Ernst	7. 1.66	194	194
43.	K.,Adolf	9.11.66	182	55
44.	K.,Werner	15. 9.65	119	78
45.	M.,Johann	11. 1.66	132	-
46.	M.,Helmut	21. 6.65	95	-
47.	Sch.,Friedr.	2o.12.65	16o	55
48.	W.,Franz	23.11.65	121	15o
49.	K., Otto	25. 3.68	199	83

Tabelle 16

Blutammoniakspiegel bei Alkoholcirrhose

Lfd.Nr.	Name	Datum	NH_3 bei Aufnahme µg %	NH_3 bei Entlassung µg %
5o.	C.,August	21. 2.67	111	
51.	D.,Ludwig	3o. 8.66	171	61
52.	F.,Erwin	1o. 1.67	193	1o5
53.	F.,Irma	2o. 2.67	55	1o5
54.	L.,Theo	16. 8.66	155	1o2
55.	M.,Herbert	18. 5.66	15o	121
56.	Sch.-W.,H.	9. 2.66	55	
57.	H.,Hermann	21.12.67	55	161
58.	F.,Hans	2. 2.68	55	72
59.	K.,Stefan	31. 1.68	57	136
6o.	B.,Friedr.	14. 9.66	166	-
61.	B.,Karl	3.11.67	111	66
62.	B.,Herbert	31. 8.65	114	-
63.	K.,Hans	4. 5.66	94	61
64.	M.,Walter	21. 6.67	55	-
65.	M.,Julius	8. 9.67	111	1o5
66.	S.,Werner	8. 8.66	21o	61
67.	W.,Heinr.	22. 5.68	39	116

Tabelle 17

Blutammoniakspiegel bei cholangitischer und biliärer Cirrhose

Lfd.Nr.	Name	Datum	NH_3 bei Aufnahme ohne Koma µg %	NH_3 bei Aufnahme im Koma µg%	NH_3 bei Entlassung µg %	µg %
68.	K.,Johann	15. 2.67	177			
69.	S.,Paul	8. 3.66	155		28	
7o.	P.,Monika	21.12.65	21o		39	
71.	B.,Emma	17. 3.67	221		89	
72.	B.,Maria	29.12.65	326		94	
73.	G.,Alois	21. 7.66		155	127	
74.	G.,Frieda	7.12.65	242		-	
75.	H.,Josef	3o. 4.66		393		221
76.	W.,Frieda	3. 9.65	239			
77.	S.,Adolf	25. 5.65		198		312

Tabelle 18

Blutammoniakspiegel bei kompensierter Lebercirrhose unklarer Ätiologie und Mischfälle

Lfd.Nr.	Name	Datum	NH_3 bei Aufnahme µg %	NH_3 bei Entlassung µg %
78.	F.,Ludwig	21. 6.66	177	111
79.	H.,Werner	6. 2.67	55	15o
8o.	H.,Walter	16. 3.66	66	55
81.	J.,Ernst	1.12.65	183	177
82.	D.,Jakob	2o. 7.65	162	-
83.	E.,Helmut	6. 6.66	11o	111
84.	K.,Wilfried	9. 1.68	194	138
85.	Sch.,Ernst	11. 3.66	11o	111
86.	Sch.,Edgar	22. 2.67	94	99
87.	F.,Ernst-E.	18. 6.68	39	1o5
88.	W.,Karl	25.1o.66	111	188
89.	F.,Anton	11. 4.67	182	1oo
9o.	J.,Monika	2. 5.67	166	111 (gest.)
91.	P.,Hermann	17. 5.66	44	56
92.	T.Ingrid	27.12.66	182	94 (gest.)
93.	W.,Heinrich	25.1o.66	99	-
94.	Z.,Johann	23. 8.66	155	77
95.	B.,Waltraud	29. 3.67	161	
96.	F.,Emilie	11. 3.66	55	
97.	F.,Friedrich	29. 3.66	83	44
98.	F.,Anton	12. 5.66	61	39
99.	G.,Ernst	23.11.66	5o	49
1oo.	H.,Günther	17.11.67	161	
1o1.	J.,Ewald	18. 1.67	33	1o5
1o2.	M.,Ludwig	26.1o.65	1o5	1o5
1o3.	P.,Walter	12. 4.66	188	1o5
1o4.	Sch.,Wilhelm	25.1o.67	44	111 (gest.)
1o5.	v.B.,Otto	21. 9.67	83	116
1o6.	B.,Leo	23. 3.67	5o	
1o7.	B.,René	2o. 6.68	66	83 (gest.)
1o8.	H.,Rudi	2. 5.66	155	33

Tabelle 19

Blutammoniakspiegel bei dekompensierter posthepatitischer Cirrhose

Lfd.Nr.	Name	Datum	Aufnahme ohne Koma µg%	Aufnahme im Koma µg%	NH_3 bei Entlassung µg%	† µg %
1o9.	A.,Otto	24.1o.65		457		457
11o.	F.,Klara	14. 6.67		28o	-	
111.	G.,Rich.	27.1o.65	21o			3oo
112.	H.,Willi	23. 6.66	19o			31
113.	K.,Arth.	15. 9.65		387		842
114.	K.,Erich	5. 1.66	299		11o	
115.	K.,Georg	4. 7.66	2o4		-	
116.	M.,Otto	22. 3.66		238	78	
117.	M.,Josef	1. 2.65	93		-	
118.	R.,Georg	3. 1.67	18o			26o
119.	Sch.,Günt.	27. 1.66	138			299
12o.	Sch.,Th.	3. 5.66	133			46o
121.	V.,Rich.	9. 7.65	272			363
122.	Z.,Jos.	3o. 4.65	13o			-
123.	B.,Joh.	6. 2.68	146		5o	
124.	H.,Georg	7. 8.68	39			111
125.	T.Josef	1o.1o.68	127		139	
126.	H.,Vikt.	23. 5.66	183			
127.	H.,Alois	2o.8.65		18o		145
128.	M.,Lis.	8.11.67	55			66
129.	Sch.,Fr.	21.11.67	222			83
13o.	E.,Otto	14. 9.65	188		65	
131.	H.,Paul	16.11.67		139		5o
132.	K.,Herm.	15. 4.66		199		39
133.	K.,Jos.	18. 5.66		72	96	
134.	K.,Heinz	16. 1.67	248			55
135.	L.,Rud.	22. 2.66		333	44	
136.	Sch,mEmma	18. 6.64	122		-	
137.	W.,Herm.	9.11.65	18o		83	
138.	M.,Ida	1o.1o.67	116		111	
139.	W.,Georg	16. 5.68	152		111	
14o.	S.,Karl	8. 1.68	166		-	

Tabelle 2o

Blutammoniakspiegel bei dekompensierter Alkoholcirrhose

Lfd. Nr.	Name	Datum	NH_3 bei Aufnahme ohne Koma µg%	NH_3 bei Aufnahme im Koma µg%	NH_3 bei Entlassung µg%	$\bar{\varnothing}$ µg%
141.	D.,Adolf	27. 1.65	226			332
142.	H.,Hans	24. 2.66	2o4		72	
143.	H.,Heinrich	13.1o.65	216		-	
144.	S.,Eduard	5. 5.67	221		94	
145.	S.,Otto	25. 2.66	~~2o4~~	3o4	55	
146.	St.,Rudolf	8. 7.66	111		111	
147.	M.,August	17. 7.68	~~238~~	238		94
148.	H.,Philipp	9. 9.68	~~78~~	78	122	
149.	G.,Luise	1o. 1.66	121		-	
15o.	H.,Otto	28. 2.66	238		11o	
151.	J.,Erich	23. 9.67	72			55
152.	K.,Friedr.	15. 3.67	222		33	
153.	M.,Ludwig	26. 8.66	193		138	
154.	Sch.,Johanna	13. 5.65	155		-	
155.	W., Hans	26. 1.68		141		141
156.	K.,Georg	19. 3.68		83		
157.	K.,Rich.	26. 2.68	72		-	

Tabelle 21

Blutammoniakspiegel bei dekompensierter Cirrhose unklarer Ätiologie und Mischfälle

Lfd. Nr.	Name	Datum	NH_3 bei Aufnahme ohne Koma µg%	NH_3 bei Aufnahme im Koma µg%	NH_3 bei Entlassung µg%	$\bar{x}$ µg%
158.	B.,Wilhelm.	17. 3.67	221		55	
159.	B.,Karl-H.	31. 8.66		33	149	
16o.	H.,Johann	13. 1.66		299		6o9
161.	K.,Willi	5. 7.66	121			227
162.	L.,Josef	1o. 1.67	1o5		61	
163.	P.,August	7. 1.66	177		-	
164.	S.,Gerd	13.1o.65	188		149	
165.	A.,Karl	24.1. 67	177			277
166.	B.,Luise	26. 3.66		853		853
167.	B.,Felix	3o. 9.65		243		243
168.	D.,Bernh.	7. 7.66	111			664
169.	F.,Kurt	21. 1.66		56o		56o
17o.	H.,Karl	3.1o.66	24o		171	
171.	H.,Fritz	5.1o.65	185		-	
172.	J.,Karl	8. 7.65		26o		26o
173.	L.,Alfred	25. 5.65	55			393
174.	L.,Oskar	24. 3.65		42o		42o
175.	M.,Margar.	11. 3.66		211		-
176.	N.,Ludwig	3. 5.65	89			235
177.	T.,Wendelin	3.11.65		332		332
178.	M.,Hannel.	18. 3.66	215			221
179.	L.,Heinr.	23. 6.66		5o5		5o5
18o.	H.,Eva	8. 2.67	144			-
181.	Sch.,Henr.	26. 5.65	194			-
182.	W.,Frank	25. 8.65	11o		88	
183.	L.,Ludwig	27.1o.67		55		55
184.	W.,Emil	12. 6.68	72			166
185.	W.,Karl	1o. 9.68	83		89	
186.	P.,Willi	6.11.67		66		161

Lfd. Nr.	Name	Datum	NH_3 bei Aufnahme ohne Koma µg%	NH_3 bei Aufnahme im Koma µg%	NH_3 bei Entlassung µg%	± µg%
187.	G.,Fridolin	2o. 2.68	166		1o5	
188.	K.,Reinh.	11. 7.68		132		149
189.	S.,Otto	14. 2.68		238	111	
19o.	H.,Karl	11. 5.67	94		55	
191.	K.,Anton	11.12.67	166		132	
192.	M.,Willi	18. 3.66	116			487
193.	B.,Willi	12. 5.65	177		-	
194.	E.,Fritz	3. 6.65		245		245
195.	H.,Osw.	21. 7.66	166			166
196.	M.,Rob.	13. 8.66	22o			
197.	F.,Margar.	1. 9.66	76		16o	
198.	F.,Gertr.	26.1o.65	55		44	
199.	H.,Kath.	26. 6.67	144		127	
2oo.	P.,Adolf	9. 7.65	158			284
2o1.	P.,Hilde	13. 7.67	55		39	
2o2.	W.,Herm.	9.11.65	18o		-	
2o3.	W.,Peter	7. 7.66	138		2o4	
2o4.	Z.,Alfons	7. 5.65		279		279
2o5.	S.,Nikol.	15.12.67	111		-	
2o6.	E.,Alois	24. 4.68	166		-	
2o7.	K.,Rich.	26. 2.68	72		-	
2o8.	H.,Ernst	13. 5.68	55			66
2o9.	L.,Kurt	27.1o.67	94			61
21o.	W..Rud.	3. 9.68		332		332
211.	Sch.,Ernst	31. 8.67	122			44

Tabelle 22: Mittelwerte der klinisch-chemischen Daten bei kompensierter Lebercirrhose

	n	Ges.-Eiweiß		Albumine		Globuline α_1		Globuline α_2		Globuline β		Globuline γ		Prothromb.		Bilirubin		Eisen		SGPT		alk.Phosph.		Kalium		Natrium		Chlorid		Xantho.		Harnst.-N		Kreatinin	
		$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ
Posthepatitische Cirrhosen																																	
laparoskop. gesichert	33	7,6	o,8	3,26	o,54	o,37	o,13	o,68	o,27	1,o4	o,29	1,94	o,66	75	13	1,6	1,o	17o	75	3o	3o	17	14	4,5	o,5	145	5	1o6	5	22	5	2o	6,5	1,1	o,1
klinisch gesichert	16	7,1	o,7	3,5o	o,62	o,39	o,12	o,75	o,23	o,89	o,3o	1,54	o,33	82	2o	1,2	1,o	162	1oo	19,5	14	15,5	8,4	4,5	o,4	146	3	1o5	3	25	5	19	8	1,1	o,1
Alkohol-Cirrhosen																																	
laparoskop. gesichert	1o	7,4	o,6	3,1o	o,7o	o,42	o,2o	o,76	o,2o	1,o1	o,34	1,89	o,9o	73	15	1,5	1,4	1o1		17	13	16	8	4,4	o,6	146	4	1o6	5	25	6	18	6	o,9	o,2
klinisch gesichert	8	7,7	o,8	3,24	o,14	o,44	o,14	o,73	o,17	1,24	o,37	2,o1	o,4o	64	14	1,o	o,1	16o		14	9	11	4	4,5	o,5	146	2	1o7	2	26	1o	22	9	1,o	o,2
Cirrhosen unklarer Ätiologie und Mischfälle																																	
laparoskop. gesichert	11	7,8	o,7	3,3o	o,7o	o,45	o,14	o,76	o,1o	1,24	o,29	2,o9	o,54	71	1o	1,9	o,2	133		31	19	19	15	4,6	o,4	146	3	1o5	3	21	4	18	5	1,o	o,2
klinisch gesichert	21	6,8	o,3	2,9o	o,5o	o,43	o,1o	o,65	o,22	o,94	o,27	1,7o	o,88	63	12	1,6	1,3	93	5o	2o	2o	16	13	4,9	o,8	144	6	1o6	8	24	5	28	15	1,3	o,6
Gesamt	1o1	7,4	o,8	3,21	o,74	o,4o	o,13	o,7o	o,25	1,o2	o,31	1,91	o,67	73	14	1,5	o,14	175	4o	21	21	16	12	4,6	o,6	145	4	1o6	6	22	9	21	9	1,1	o,3
(+ 3 biliäre Cirrhosen)																																	

Tabelle 23: Mittelwerte der klinisch-chemischen Daten bei dekompensierter Lebercirrhose

	N	Ges.-Eiweiß		Albumine		Globuline α_1		Globuline α_2		Globuline β		Globuline γ		Prothromb.		Bilirubin		Eisen		SGPT		alk.Phosphat.		Kalium		Natrium		Chlorid		Xantho.		Harnst.-N		Kreatinin	
		$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ
Posthepatitische Cirrhosen																																	
laparoskopisch gesichert	19	6,8	1,o	2,41	o,79	o,25	o,11	o,42	o,21	o,8o	o,33	2,72	o,97	47	16	3,9	3,o	134	55	42		16		4,1	o,6	144	7	1o7	8	28	7	2o	7	1,1	o,3
klinisch gesichert	33	6,9	1,o	2,74	o,57	o,37	o,o8	o,6o	o,24	o,88	o,27	2,6o	1,oo	55	16	6,9	5,4	133						4,2	o,5	144	5	1o5	5	28	6	18	1o	o,9	o,1
Alkohol-Cirrhosen																																	
laparoskopisch gesichert	8	6,2	o,8	2,5o	o,17	o,41	o,o9	o,54	o,14	o,84	o,28	2,o6	o,73	56	6	1,4	1,o	133	39	13		13		4,4	o,9	144	5	1o6	6	2o	1o	17	7	o,9	o,2
klinisch gesichert	9	6,6	o,9	2,45	o,53	o,42	o,17	o,57	o,18	1,19	o,4o	1,98	o,46	56	11	5,4	1,o			46		19		3,8	o,6	143	3	1o3	6	26	7	13	8	o,9	o,2
Cirrhosen unklarer Ätiologie und Mischfälle																																	
laparoskopisch gesichert	32	6,8	o,8	2,44	o,64	o,38	o,11	o,67	o,19	o,86	o,26	2,43	o,62	53	18	4,6		124	58	29		17		4,4	o,8	143	8	1o3	8	29	19	31	35	1,1	o,1
klinisch gesichert	22	6,8	1,o	2,o3	o,89	o,41	o,16	o,64	o,11	o,94	o,34	2,42	o,92	5o	11	3,3		129	72	3o		15		4,3	o,3	142	6	1o2	7	29	13	19	1o	1,1	o,1
biliäre Cirrhosen	7	7,o	o,61	2,72	o,6o	o,38	o,13	o,59	o,22	o,83	o,2o	2,27	1,oo	54	7	7,3								4,2	o,4	144	3	1o6	5	24	11	2o	12	1,o	o,1
Gesamt	11o	6,8	o,89	2,51	o,53	o,36	o,13	o,59	o,23	o,89	o,33	2,35	o,88	52	13	4,5		133	64					4,2	o,3	143	6	1o4	7	28	13	23	2o	1,o	o,1

Tabelle 24 a

Mittelwerte der Blutammoniakbestimmungen bei kompensierter Lebercirrhose

	N	Aufnahme $\bar{x}$	Aufnahme σ	Entlassung $\bar{x}$	Entlassung σ
posthepatitische Lebercirrhose					
laparoskopisch gesichert	27	133	45	1oo	39
klinisch gesichert	16	144	56	1o7	3o
Alkoholcirrhose					
laparoskopisch gesichert	7	127	55	98	22
klinisch gesichert	7	123	5o	73	21
biliäre Cirrhose	3	18o			
unklare Ätiologie u. Mischfälle					
laparoskopisch gesichert	11	127	6o	1o3	51
klinisch gesichert	19	1o7	54	8o	28
Gesamt	89	129	52	95	37
gesamt (nur laparoskopisch ges.)	47	133	49		

Tabelle 24 b:

Mittelwerte der Blutammoniakbestimmungen bei dekompensierter Lebercirrhose

	Aufnahme ohne Koma			gesamt (mit Koma)			Entlassung (ohne Todesfälle)		
	N	$\bar{x}$	σ	N	$\bar{x}$	σ	N	$\bar{x}$	σ
posthepatitische Cirrhose									
laparoskop.ges.	16	17o	66	15	266	9o	4	94	38
klinisch ges.	7	151	69	11	192	96	8	87	3o
Alkoholcirrhose									
laparoskop. ges.	8	171	7o	6	213	61	4	86	29
klinisch ges.	6	155	77	6	166	63	3	93	54
biliäre Cirrhose	5	247	45	8	248	88	3	114	67
unklare Ätiologie u. Mischfälle									
laparoskop. ges.	18	147	55	26	24o	17o	9	1o9	41
klinisch ges.	21	127	48	16	15o	63	8	1o8	59
Gesamt	69	16o	66	89	2o5	123	41	1o4	43

Tabelle 25:

Arterio-venöse Differenzen des Blutammoniakspiegels bei Lebercirrhose

	Patienten-zahl	arteriell		venös	
		x	σ	x	σ
ohne portale Hypertension	4o	121	38	82	35
mit portaler Hypertension	37	141	43	1o3	46
Leberausfallskoma					
Grad I - II	23	351	147	188	147
Grad III	2o	5o6	161	299	138

Tabelle 26:

Bestimmung des venösen Blutammoniakspiegels im Leberausfallskoma, Grad I-II:

Lfd. Nr.	Name	Datum	Koma-Grad	NH_3 µg%
1.	L.,Kurt	14.12.67	O-I	61
2.	N.,Ludwig	28. 6.65	I	61
3.	Z.,Alfons	7. 5.65	I	279
4.	M.,Robert	12. 8.66	I-II	22o
5.	B.,Karl-Heinz	3o. 8.66	I	33
6.	P.,Willi	8.11.67	O-II	66
7.	A.,Karl	2o. 1.67	I-O	177
8.	F.,Kurt	21. 1.66	I-II	56o
9.	J.,Karl	9. 7.65	I	26o
1o.	L.,Alfred	9. 8.65	I	89
11.	M.,Margarete	1o. 3.66	I	265
12.	T.,Wendelin	1o.11.65	I-II	332
13.	M.,Hannelore	21. 4.66	I-II-I	221
14.	H.,Josef	3o. 4.66	I-II	393
15.	S.,Adolf	11. 1.66	II	362
16.	W.,Philipp	19. 3.66	I	277
17.	Sch.,Friedrich	12. 3.66	I	128
18.	F., Klara	1o. 7.67	I-II	28o
19.	K.,Reinhold	11. 7.66	I	132
2o.	G.,Richard	4.11.65	I	3oo
21.	V.,Richard	21. 7.65	I	363
22.	E.,Otto	7. 1.66	I	3o5
23.	H.,Alois	2o. 8.65	I-II	18o
24.	K.,Hermann	13. 4.66	II	21o
25.	K.,Josef	18. 5.66	II	72
26.	Sch.,Frieda	21.11.67	I	232
27.	H.,Hans	2. 3.66	I	2o4
28.	S., Otto	22. 2.66	I-II	3o4
29.	St.,Rudolf	5. 7.66	I-II	111

Lfd. Nr.	Name	Datum	Koma-Grad	NH_3 µg%
3o.	J.,Erich	23. 9.67	I-II	72
31.	K.,Georg	19. 3.68	I	83
32.	H.,Georg	26. 8.68	I	177
33.	F.,Klara	2o. 7.67	I-II	44

N = 33

$\bar{x}$ = 213

$\tilde{x}$ = 122

Tabelle 27:

Bestimmung des venösen Blutammonaikspiegels im Leberausfallskoma, Grad III

Lfd. Nr.	Name	Datum	Koma-Grad	NH_3 mg.	
1.	M.,Willi	18. 5.66	II-III	122	
2.	P.,Adolf	12. 7.65	II-III	284	
3.	W.,Peter		III	376	
4.	H.,Johann	29. 1.66	III	299	
5.	K.,Willi	1. 8.66	III	277	
6.	P.,August	1. 2.66	III	56o	
7.	S.,Gerhard	1. 3.66	II-III	4o5	
8.	B.,Luise	26. 3.66	II-III	853	
9.	F.,Gertrud	6. 2.68	II-III	135	
1o.	B.,Felix	29. 9.65	II-III	243	
11.	D.,Bernhard	3o. 7.66	II-III	664	
12.	H.,Fritz	4.1o.65	III	37o	
13.	L.,Oskar	24. 3.65	III	42o	
14.	L.,Heinrich	22. 6.66	III	5o5	
15.	L.,Ludwig	7. 1.68	III	55	
16.	B.,Maria	7. 4.66	I-III	426	N = 34
17.	G.,Alois	1o. 8.66	III	188	$\bar{x}$ = 32o
18.	L.,Margarete	14. 8.67	III	127	σ = 2o9
19.	A.,Otto	22.1o.65	II-III	457	
2o.	M.,Josef	11. 2.65	III	1o2	
21.	H.,Willi	8. 7.66	III	127	
22.	K.,Arthur	25. 4.66	III	842	
23.	R.,Georg	8. 2.67	I-III	376	
24.	Sch.,Günther	3. 2.66	III	299	
25.	Sch,mTheodor	14. 5.66	III	46o	
26.	H.,Ewald	1. 2.67	III	5o	
27.	G.,Maria	6. 6.66	II-III	211	
28.	K.,Heinz	11. 2.67	III	55	
29.	L.,Rudolf	21. 2.66	II-III	333	
3o.	M., Liselotte	12.12.67	III	66	
31.	D.,Adolf	28. 8.65	II-III	332	
32.	H.,Otto	28. 2.66	III	238	
33.	W.,Hans	25. 1.68	II-III	235	
34.	M.,August	15.11.68	III	94	

Klinische Verlaufsbeobachtungen

M., Herbert, geb. 3.3.1919
Krankenblatt-Nr.: 414/65
Diagnose: Rekompensierte Alkoholcirrhose, Zustand nach Magenresektion.
Klinikaufenthalte: Von 1959 bis 1969 insgesamt 8 stationäre Behandlungen.

Familienanamnese: ohne Besonderheiten.
Eigenanamnese: 1943 Wolhynisches Fieber. 1951 Magen-Resektion wegen eines Magengeschwürs.

Der Patient wurde am 14.5.1959 in die hiesige Neurologische Klinik im Delirium tremens aufgenommen. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen wurde er in die I. Med.Klinik verlegt.

Er gab an, daß er etwa seit 1958 sehr viel getrunken habe, mindestens 2 l Wein am Tag, gleichzeitig habe er sehr wenig gegessen.

Eine Gelbfärbung habe er früher nie bemerkt, auch habe er nie Schmerzen in der Lebergegend gehabt.

Bei der ersten stationären Aufnahme bestand ein deutlicher Ikterus, die Leber war druckschmerzhaft, von derber Konsistenz, den Rippenbogen um 4 Cf überragend. Aszites war nachzuweisen, es bestand ein starker Tremor der Hände. Am 12.lo.1959 wurde eine Laparoskopie durchgeführt. Makroskopisch war die Leberoberfläche fein gehöckert und von dunkler Farbe. Die histologische Untersuchung ergab eine atrophische (Laënnec'sche) Lebercirrhose.

Nach einer Behandlung mit Infusionen, eiweißreicher Diät und Diuretica konnte der Patient beschwerdefrei entlassen werden.

Schon am 1.12.59 wurde er erneut in verwahrlostem, praedeliranten Zustand aufgenommen. Er zeigte eine starke motorische Unruhe, es bestand ein Tremor der Hände. 2 Tage nach der Aufnahme trat ein typisches Alkoholdelir auf. Die Leber reichte bis zum Beckenkamm, außerdem war eine deutliche Fluktuation festzustellen. Die Haut war ikterisch verfärbt, dünn, trocken und schilfrig.

Im Juni 1960 wurde der Patient in erheblich reduziertem Allgemeinzustand wiederum wegen eines Alkoholdelirs aufgenommen. Es bestand ein schwerster Ikterus. Das Abdomen war über Thoraxniveau gespannt, der Nabel verstrichen. Die Leber war wieder bis zum Beckenkamm vergrößert. Weiterhin bestand eine Elektrolytstörung (K^+ = 2,4 mval/l) mit hypochlorämischer Alkalose. Erstmals wurden spider naevi und ein Palmarerythem gefunden. Röntgenologisch wurde der Verdacht auf Oesophagusvarizen geäußert.

Unter der Behandlung mit Hygroton kam es zu einer raschen Ausschwemmung des Aszites.

Bei der nächsten stationären Aufnahme im November 1962 war wiederum ein Ikterus aufgetreten. Ferner klagte der Patient über Koliken im Oberbauch. Er habe seit 2 Jahren keinen Alkohol mehr getrunken bis vor einigen Monaten. Jetzt habe er keinen Appetit mehr und könne nur noch Getränke - vor allem Wein - zu sich nehmen.

Der Befund war ähnlich dem im Jahre 1960. Die Leber war enorm vergrößert, derb-höckrig, das Abdomen gespannt.

Bei einer Kontrolluntersuchung im März 1964 gab der Patient zum ersten Mal glaubhaft an, seit einem Jahr keinen Alkohol mehr getrunken zu haben. Er habe sich seither relativ wohlgefühlt und außer einem Druckgefühl im Oberbauch keine Beschwerden.

Der Patient war bei der Untersuchung in gutem Allgemeinzustand, es bestand kein Ikterus, die Leber war 2 Qf vergrößert, die Oberfläche konnte deutlich gehöckert getastet werden. Es wurde eine erneute Laparoskopie durchgeführt, die makroskopisch eine Kombination zwischen einer Laennec'schen Cirrhose und Narbenleber zeigte.

Beim nächsten stationären Aufenthalt im März 1965 klagte der Patient über Herzbeschwerden. Im EKG fanden sich Zeichen einer Myokardschädigung, für einen Infarkt bestand kein sicherer Anhalt. Sonst gab der Patient keine Beschwerden an, er habe guten Appetit und meide weiter den Alkohol.

Im Mai 1966 wurde der Patient erneut zur Kontrolluntersuchung aufgenommen. Er gab an, "daß er sich so wohl fühle, als ob er gesund sei". Die Diät halte er zwar nicht streng ein, doch trinke er nicht mehr.

Bei der Untersuchung war der Patient in gutem Zustand, es bestand kein Ikterus, kein Aszites. Die Leber war etwa 3 Qf vergrößert zu tasten.

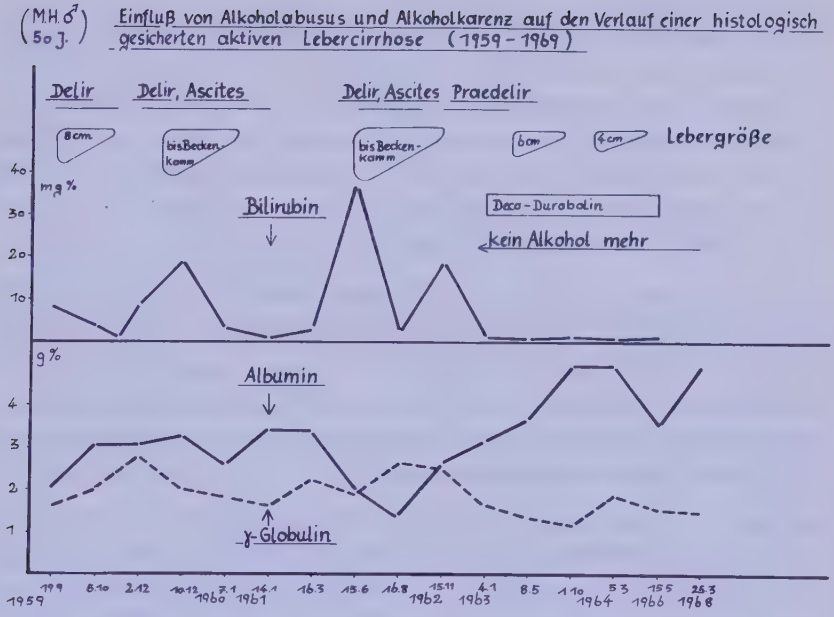
Auch bei dem letzten stationären Aufenthalt im März 196o - er erfolgte wegen einer Zahnbehandlung - waren keine Zeichen einer Dekompensation zu finden.

Die Abbildung 1 zeigt das Verhalten des Bilirubins, das Albumins und des γ-Globulins von 1959 bis 1969. Nach unmäßigem Alkoholgenuß trat 3 mal ein Delir auf, gleichzeitig verschlechterte sich die Leberfunktion derart, daß es zum Auftreten von Aszites kam und das Bilirubin auf Werte über 3o mg % anstieg. Die Leber war in diesem Stadium enorm vergrößert. Erst nachdem der Patient zur Einsicht gekommen war und den Alkohol mied, trat eine Besserung ein. Das Bilirubin lag seither ständig im Normalbereich, auch besserte sich die Eiweißsynthese in der Leber deutlich, wozu die Gabe von 5o mg Deca-Durabolin

in sechswöchigen Abständen sicher beigetragen hat. Der Serum-Albumin-Gehalt erreichte wieder normale Werte. Auch war das γ-Globulin als ein Zeichen der Aktivität der Cirrhose nur noch gering erhöht.

Seit 1965 wurden auch bei jeder ambulanten Kontrolluntersuchung Ammoniakbestimmungen durchgeführt. Bemerkenswerterweise lagen die Werte alle im Normalbereich.

Abb. 1


(M.H. ♂ 50 J.)
Einfluß von Alkoholabusus und Alkoholkarenz auf den Verlauf einer histologisch gesicherten aktiven Lebercirrhose (1959 - 1969)
Delir
Delir, Ascites
Delir, Ascites Praedelir
8 cm
bis Becken-kamm
bis Becken-kamm
6 cm
4 cm
Lebergröße
mg %
40
30
20
10
Bilirubin
Deca-Durabolin
kein Alkohol mehr
g %
4
3
2
1
Albumin
γ-Globulin
1959
1960
1962
1963
1964
1966
1968

K., Arthur, geb. 11.3.23
Krankenblatt-Nr.: 1353/65
Beruf: Techniker
Diagnose: Dekompensierte, posthepatitische Lebercirrhose, Coma hepaticum.
Krankenhausaufenthalte: Von 1956 bis 1966 9 stationäre Behandlungen.

Familien-Anamnese: ohne Besonderheiten.
Eigenanamnese: 1943 in Stalingrad schwere Ruhr und Dystrophie. 1949 Gelbsucht nach einer Salvarsan-Kur. Behandlung 2 Monate zu Hause u.a. mit Methionin. Seither bestehe eine Unverträglichkeit von Fett und Alkohol, auch habe die Leistungsfähigkeit stark nachgelassen, er sei häufig müde und abgespannt. Wegen dieser Beschwerden erfolgte die erste stationäre Aufnahme in die I. Med. Klinik im Juni 1956.

195o war schon in einem auswärtigen Krankenhaus eine Lebererkrankung festgestellt worden. 1953 und 1954 war der Patient zur Kur in Bad Mergentheim.

Bei der Aufnahmeuntersuchung 1956 war Herr K. in gutem Allgemeinzustand, die Leber war 3 Qf vergrößert zu tasten, es bestand ein männlicher Behaarungstyp.

Bei der zweiten stationären Behandlung 1959 wurde eine Laparoskopie durchgeführt. Makroskopisch zeigte die ganze Leberoberfläche eine feine Höckerung. Zeichen einer portalen Hypertension waren nicht zu finden. Die histologische Untersuchung ergab eine atrophische Lebercirrhose. Auffallend war trotz des guten Allgemeinzustands des Patienten und der übrigen Laborwerte der niedrige Prothrombinspiegel: der Quickwert betrug nur 5o %.

Bei einer Kontrolluntersuchung 196o gab der Patient außer einer verstärkten Müdigkeit keine Beschwerden an. Die Serum-Elektrophorese ergab eine normale Verteilung der Eiweißfraktionen.

1961, 1962, 1964 und 1965 wurde Herr K. jeweils wegen der gleichen Beschwerden aufgenommen: Müdigkeit, Schlappheit, Druck im Oberbauch, Abneigung gegen jegliches Essen. 1964 und 1965 bestand zudem ein leichter Ikterus, und es wurden am Rücken spider naevi gefunden. Röntgenologisch waren bei mehrfachen Kontrollen keine Oesophagusvarizen nachzuweisen. Das Prothrombin war ständig deutlich erniedrigt, der Quickwert schwankte zwischen 4o und 5o %. Bei der Untersuchung 1965 war die Leber 2 Qf vergrößert tastbar. Es war kein Aszites nachweisbar, obwohl das Albumin mit 2,3o g % zum ersten Mal stärker erniedrigt war, Gleichzeitig war das γ-Globulin auf 2,48 g angestiegen, ebenso waren die Transaminasen erhöht.

Nach einer entsprechenden Behandlung konnte der Patient jeweils gebessert entlassen werden.

Die letzte stationäre Behandlung erfolgte vom 9.2. bis 27.4. 1966. lo Tage vor der Aufnahme war unter starkem Schweißausbruch eine Bewußtlosigkeit aufgetreten. Seit dieser Zeit bemerkte der Patient ein Anschwellen der Füße und der Unterschenkel sowie eine Zunahme das Leibumfanges. Auch sei der Stuhl heller geworden, und er habe häufig Nasenbluten gehabt.

Bei der Untersuchung war der jetzt 42jährige Patient in mäßigem Allgemeinzustand. Er hatte ein gelblich-graues Hautkolorit und ikterische Skleren. Am Rücken waren zahlreiche spider naevi zu finden, es bestand ein Palmarerythem und Weißfleckennägel. Die Leber war nicht mehr zu tasten. Aszites war nicht sicher nachzuweisen, doch bestanden deutliche Knöcheloedeme.

Das Bilirubin betrug bei der Aufnahme 6,2 mg %. Die Gerinnungsanalyse ergab einen Mangel der Faktoren 2, 5 und 7 mit erheblicher Blutungsgefahr. Die Xanthoprotein-Reaktion war auf 42 E angestiegen.

Verlauf:

Der Patient wurde mit Laevulose-Infusionen, Arginin-Aspartat, Neomycin, Konakion, Lasix, Nutrizym und Deca-Durabolin behandelt. Es trat zunächst eine Besserung ein. Am 25.4. trat nach einem Darminfekt eine leichte Benommenheit auf. Gleichzeitig kam es zu mehrfachen schweren Oesophagusvarizenblutungen. Der Patient verstarb am 27.4.66 im Coma hepaticum.

Die Obduktion ergab eine progrediente, überwiegend kleinknotige, atrophische Lebercirrhose mit frischen Gruppennekrosen. Das Lebergewicht ergab noch 89o g.

Die Abbildung 2 zeigt die Veränderungen das Serum-Bilirubins und des Prothrombins, gleichzeitig ist das Verhalten des venösen Blutammoniaks eingetragen.

Der Blutammoniakspiegel war bei Aufnahme deutlich erhöht. Durch eine eiweißreiche Diät, durch die Gabe von Laevulose und Arginin-Aspartat gelang es zunächst, ihn zu senken. Vom 2o.2. bis 22.3. lag er etwa im Normalbereich. Dann kam es wieder zu einem Anstieg, und es wurde zusätzlich Neomycin gegeben. Am 15.4. war der Blutammoniakspiegel nach dieser Behandlung wieder normal.

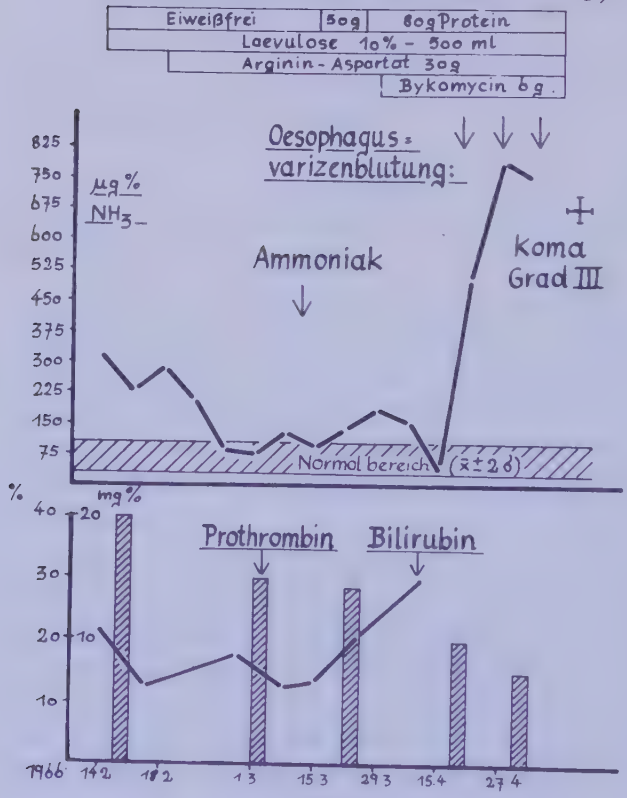
Am 25.4. trat eine Enteritis mit Diarrhoe auf, das Sputum des Patienten enthielt Blutfäden. Am 26.4. kam es zu mehreren schweren Oesophagusvarizenblutungen (obwohl röntgenologisch niemals Oesophagusvarizen nachzuweisen waren). Der Blutammoniakspiegel stieg auf 842 µg % an. Auch im Liquor cerebrospinalis wurdeein extrem hoher Wert von 47o µg % gefunden. Gleichzeitig mit dem Ansteigen des Blutammoniaks entwickelte sich ein Coma hepaticum. Zunächst war der Patient praekomatös, doch nach einer weiteren Blutung fiel er in eine tiefe Bewußtlosigkeit, in der er verstarb.

Den prognostisch ungünstigen Verlauf deutet das Verhalten des Prothrombins an, der Quickwert betrug bei Aufnahme 4o %

und sank dann ständig ab. Zuletzt war das Blut ungerinnbar, es bestand ein schwerster Mangel an allen Faktoren. Das Bilirubin war ständig erhöht, final stieg es auf Werte von 15 mg % an.

Abb. 2

Einfluss mehrfacher schwerer Oesophagusvarizenblutungen auf den Blutammoniakspiegel bei fortgeschrittener Lebercirrhose (A.K. ♂ 43 J.)



S., Otto, geb. 29.9.97
Krankenblatt-Nr.: 232/66
Beruf: Kaufmann
Diagnose: Dekompensierte, posthepatitische + Alkohol-Cirrhose, Coma hepaticum, Diabetes mellitus.
Klinikaufenthalte: Von 1962 bis zum Tode 1968 insgesamt 7 stationäre Behandlungen.

Familienanamnese: unauffällig.
Eigene Anamnese: 1949 rheumatisches Fieber, sonst keine ernsthaften Erkrankungen.

Vor der ersten stationären Aufnahme im Jahre 1962 bestanden Appetitlosigkeit und abwechselnd Durchfälle und Obstipation. Seit etwa 1 Monat war dem Patienten eine leichte Gelbfärbung der Skleren aufgefallen, gleichzeitig war der Urin dunkelbraun und der Stuhl völlig entfärbt. In 4 Wochen verlor der Patient 15 Pfund an Gewicht. Bis 2 Wochen vor der Aufnahme hatte er regelmäßig große Mengen Alkohol zu sich genommen (bis zu lo Glas Wein, manchmal mehr).

Bei der Aufnahme bestand ein starker Ikterus, die Leber war handbreit vergrößert und deutlich konsistenzvermehrt. Weiter fiel eine Abdominalglatze auf. Laborwerte: Gesamt-Bilirubin 23,4 mg %, Eisen 182 µg %, SGOT loo WrE, SGPT 42 WrE, Prothrombin 63 %. Es bestand zusätzlich eine diabetische Stoffwechsellage. Bei frei gewählter Kost schwankte der Blutzucker zwischen 16o - 22o mg %.

Am 19.1.63 wurde eine Laparoskopie durchgeführt. Die Leber war um Handbreite vergrößert, von grau-grüner Farbe, die Oberfläche zeigte eine unregelmäßige, mittel- bis grobknotige Beschaffenheit. Auf eine Gewebsentnahme wurde verzichtet, da der Verdacht auf eine Stauung nahe lag und der makroskopische Befund eindeutig war.

Zu Beginn der Erkrankung war mehrmals ein Foetor hepaticus

festzustellen. Nach einer Behandlung mit Kalk'schen Infusionen, Duodenalspülungen, Decortin und Diät konnte Herr S. bei subjektivem Wohlbefinden entlassen werden. Anschließend wurden Kuren in Bad Kissingen und Bad Mergentheim durchgeführt.

Der Diabetes war mit Rastinon gut eingestellt.

Die zweite stationäre Behandlung erfolgte wegen einer Herzinsuffizienz. Es waren Beinoedeme und eine starke Atemnot bei Belastung aufgetreten. Die Leber war handbreit unter dem Rippenbogen zu tasten. Nach einer natriumarmen Diät und der Gabe von Aldactone sowie Kombetin schwemmte der Patient über 15 l Wasser aus.

Auch im Februar 1966 wurde Herr S. wegen einer Herzinsuffizienz aufgenommen, gleichzeitig bestand ein Herpes Zoster im Schulter-Arm-Bereich. Die Leberfunktionen hatten sich verschlechtert. Der Bromthaleintest war mit 2,6 mg % deutlich pathologisch. Das Prothrombin betrug nur 49 %. Auch bestand eine ausgeprägte Erhöhung der γ-Globuline bei Hypalbuminämie.

Im November 1966, Februar 1967 und Oktober 1967 wurden jeweils stationäre Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Bezüglich der Leberfunktion war keine wesentliche Änderung eingetreten. Im EKG bestand eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern und Rechtsschenkelblock.

Etwa 5-6 Wochen vor der letzten stationären Behandlung vom 24.6. bis 29.7.68 war eine zunehmende Müdigkeit und Schlappheit sowie ein Ikterus und Beinoedeme aufgetreten. Bei der Aufnahmeuntersuchung bestand ein erheblicher Ikterus der Haut und Skleren. Die Leber war über handbreit, sehr derb unter dem Rippenbogen zu tasten. Es bestand ein mäßiger Aszites, erhebliche Beinoedeme. Röntgenologisch ließen sich jetzt Oesophagusvarizen nachweisen.

Laborbefunde: Bilirubin 6,2 mg %, alkalische Phosphatase 9,o I.E., SGPT 12 I.E., Eisen 266 ug %, Xanthoprotein 35 E.

Verlauf:

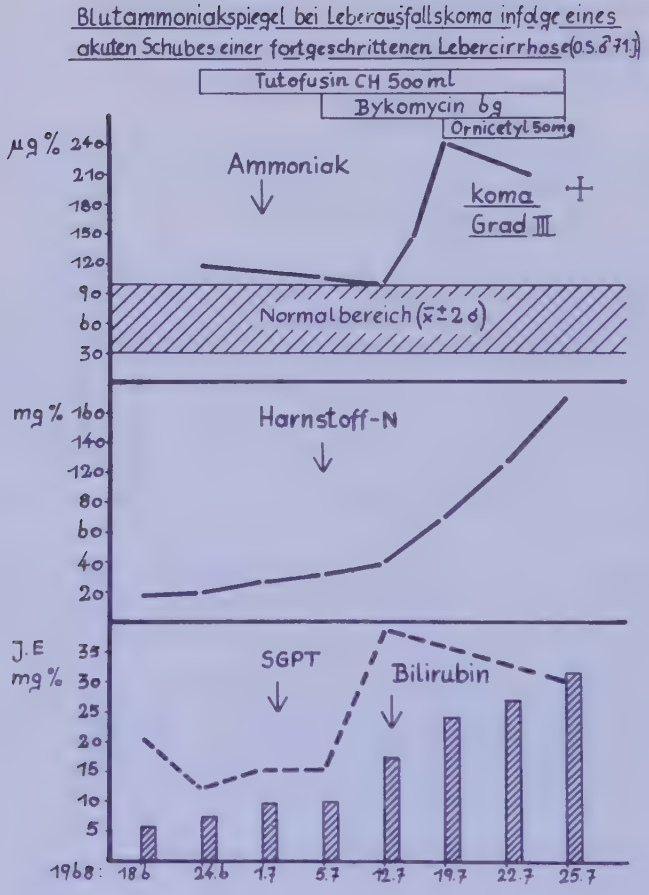
Unter der Behandlung mit Aldactone-Saltucin wurde zunächst eine gute Entwässerung erreicht. Dann verschlechterte sich das Befinden des Patienten deutlich. Herr S. wurde zusehends somnolent, man konnte einen starken Lebergeruch feststellen. Am 29.7.68 verstarb der Patient unter dem Vollbild eines Coma hepaticum.

Auf der Abbildung 3 wurden Blutammoniak, Harnstoff-N, SGPT und Bilirubin eingetragen. Zunächst lag der Blutammoniakspiegel noch an der oberen Normgrenze, doch bei weiterem Versagen der Leberfunktion kam es zu einem raschen Anstieg, ohne daß eine Blutung oder Elektrolytstörung eingetreten war. Auch wurden zu diesem Zeitpunkt keine Diuretica mehr gegeben. Zur Normalisierung des Blutammoniakspiegels wurden Tutofusin CH, Bykomycin und Ornicetyl verabreicht, doch konnte damit kaum eine Senkung erreicht werden. Bei Werten um 2oo µg % NH_3 war der Patient tief komatös. Gleichzeitig bestand eine Neigung zur Alkalose, die die Toxizität des Ammoniaks in diesem Falle sicher verstärkte.

Als Zeichen der im Endstadium der Lebercirrhose häufig gestörten Nierenfunktion kam es zu einem Anstieg des Serum-Harnstoff-N bei einer gleichzeitigen Oligurie.

Das Bilirubin erreichte final Werte von 33 mg %. Auch die SGPT war im Endstadium deutlich erhöht, obwohl vor dem Tode des Patienten noch ein geringer Abfall erfolgte.

Abb. 3


Blutammoniakspiegel bei Leberausfallskoma infolge eines akuten Schubes einer fortgeschrittenen Lebercirrhose (O.S. 871)
Tutofusin CH 500 ml
Bykomycin 6g
Ornicetyl 50mg
µg % 240 210 180 150 120 90 60 30
Ammoniak
koma Grad III
Normalbereich (x̄ ± 2σ)
mg % 160 140 120 80 60 40 20
Harnstoff-N
J.E 35
mg % 30 25 20 15 10 5
SGPT
Bilirubin
1968: 18.6 24.6 1.7 5.7 12.7 19.7 22.7 25.7

L., Ludwig, geb. 12.12.1912
Krankenblatt-Nr.: 1377/67
Diagnose: Dekompensierte Lebercirrhose (posthepatitisch und alkoholischer Genese), Coma hepaticum.

Familien- und Kindheitsanamnese: unauffällig.
1943 Ulcus duodeni. 1944 während des Krieges Gelbsucht. 1954 erneut Gelbsucht, anschließens Kuren in Bad Pyrmont und Bad Mergentheim.

Jetzige Erkrankung:
Der Patient gab bei der stationären Aufnahme am 26.1o.1967 an, er habe seit 1954 fast immer gelbliche Skleren gehabt. Auch leide er seit 1o Jahren an "Gallenkoliken", die letzte sei vor einem halben Jahr aufgetreten. Er habe während der ganzen Zeit seit 1954 ständig erhebliche Alkoholmengen zu sich genommen (etwa 6-7 Glas Bier und 1/2 - 1 Flasche Wein pro Tag). Vor 2 Monaten sei eine Verschlechterung eingetreten. Er habe ständig Schmerzen im Oberbauch gehabt, der Leib sei dicker geworden, und er könne keine fetten Speisen mehr essen. Auch sei ihm aufgefallen, daß der Urin dunkler wurde. Er fühle sich matt und abgeschlagen und leide zeitweise unter starkem Juckreiz.

Bei der Aufnahmeuntersuchung war der Patient leicht somnolent, es bestanden eine braune Hautverfärbung, eine Lippenzyanose und subikterische Skleren. Das Abdomen war durch einen starken Aszites prall gespannt, die Leber war 5 Qf vergrößert tastbar, sehr derb und druckschmerzhaft, es bestanden ausgeprägte Beinoedeme. An weiteren Leberzeichen wurden noch zahlreiche spider naevi an Brust und Rücken gefunden, auch bestand an der rechten Hand eine ausgeprägte Dupuytren'sche Kontraktur. Einige Laborwerte bei Aufnahme: Albumin 1,95 g %, γ-Globulin 2,25 g %, Bilirubin 5,2 mg %. Röntgenologisch bestand der Verdacht auf Oesophagusvarizen.

Verlauf:
Unter der Behandlung mit Aldactone-Saltucin kam es zuerst zu einer guten Ausschwemmung des Aszites. Um einem drohenden Leberausfallskoma vorzubeugen, wurden eine eiweißfreie Diät und Tutofusin CH gegeben. Dazu erhielt der Patient noch Lanicor, Euphyllin und Vitamine. So kam es zunächst zu einer deutlichen Besserung. Ab Mitte Dezember verschlechterte sich das Befinden rasch, der Patient wurde bewußtseinsgetrübt, und der Leibumfang nahm wieder zu. Jetzt wurden zusätzlich noch Neomycin und Arginin-Aspartat verabreicht. Trotzdem konnte die Entwicklung eines Coma hepaticum nicht verhindert werden, der Patient geriet in eine tiefe Bewußtlosigkeit und verstarb am 16.1.1969. Postmortal wurde eine Leberpunktion ausgeführt. Die histologische Untersuchung ergab eine fortschreitende Lebercirrhose mit kräftiger Siderose.

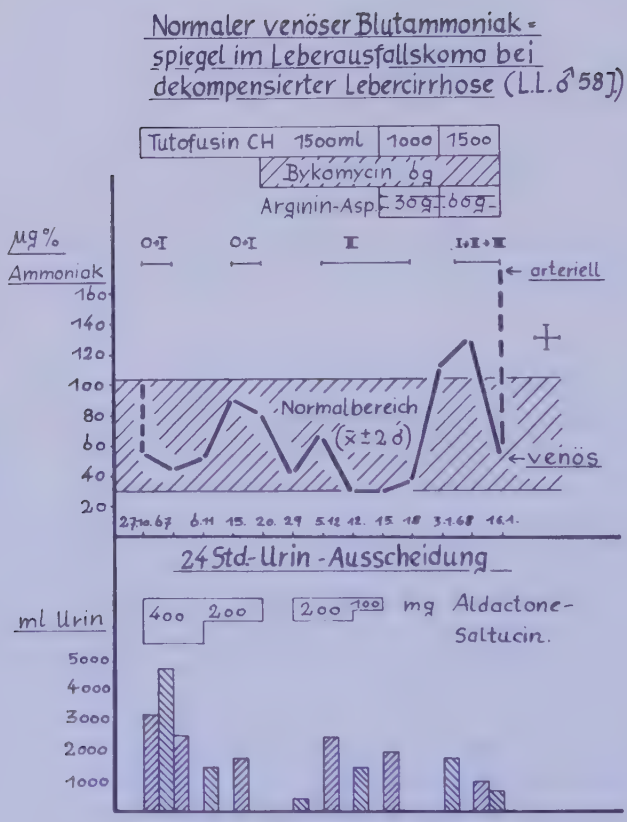
Die Abbildung 4 zeigt das Verhalten des venösen Blutammoniakspiegels in den verschiedenen Stadien des Leberausfallskoma. Es wurden normale venöse Werte ermittelt, unabhängig von dem jeweiligen Grad der Bewußtseinstrübung. Auch arteriell lag der Blutammoniakspiegel zu Beginn der Behandlung noch im Normalbereich, obwohl eine deutliche arterio-venöse Differenz zu erkennen war. Diese war im Koma Stadium III wesentlich größer geworden, der arterielle Wert war auf 176 µg % angestiegen, während der venöse Blutammoniak nur 55 µg % betrug.

Der Patient wurde ständig mit ammoniaksenkenden Substanzen behandelt. Ob diese einen Anstieg des Blutammoniak verhinderten, oder ob dies einer der Fälle von Leberkoma mit normalem Blutammoniakspiegel war, kann nachträglich nur schwer entschieden werden. Für die letztere Tatsache spricht allerdings, daß der Blutammoniakspiegel schon vor Beginn jeglicher Therapie im Normalbereich lag und dies in einem Stadium, in dem der Patient

schon deutliche neurologische Ausfallserscheinungen zeigte.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde die 24-Std.-Urin-Ausscheidung eingetragen. Mit der Zunahme der Bewußtseinstrübung ging die tägliche Urinmenge zurück. Gleichzeitig nahm der Aszites zu, und das Körpergewicht stieg an.

Abb. 4


Normaler venöser Blutammoniak-spiegel im Leberausfallskoma bei dekompensierter Lebercirrhose (L.L. ♂ 58J.)
Tutofusin CH 1500ml
1000
1500
Bykomycin 6g
Arginin-Asp
30g
60g
µg%
Ammoniak
0-I
0-I
I
I+II+III
arteriell
venös
Normalbereich
(x̄ ± 2 σ)
160
140
120
100
80
60
40
20
27.10.67
6.11
15.
20.
29
5.12
12.
15.
18
3.1.68
16.1.
24 Std.-Urin-Ausscheidung
ml Urin
400
200
200
100
mg Aldactone-Saltucin.
5000
4000
3000
2000
1000

M., Ludwig, geb. 17.1.19o3
Krankenblatt-Nr.: 1164/66
Diagnose: Dekompensierte Alkoholcirrhose, Oesophagusvarizenblutungen.
Klinikaufenthalte: Von 1958 bis 1969 insgesamt 6 stationäre Behandlungen.

Der Patient gab bei der ersten stationären Aufnahme 1958 an, daß er etwa seit 4 Jahren "Magenbeschwerden" habe und deswegen beim Hausarzt in Behandlung sei. Seit einigen Monaten sei eine Verschlechterung eingetreten. So wurde ein erheblicher Alkoholkonsum zugegeben (einige Liter Bier und Schnaps dazu pro Tag).

Bei der ersten Untersuchung wurde die Leber bis zum Beckenkamm getastet, von derber Konsistenz.

Die zweite Behandlung 1964 erfolgte wegen plötzlich aufgetretener Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen von etwa 2oo ml blutigen Mageninhaltes. Zwischenzeitlich hatte der Patient weder die verordnete Diät eingehalten, noch den Alkohol gemieden. Der Patient befand sich in einem schlechten Zustand, es bestand ein Ikterus von Haut und Skleren, die Leber war handbreit vergrößert zu tasten. Die Röntgenuntersuchung ergab ausgedehnte Oesophagusvarizen. Von den Laborwerten fielen vor allem das niedrige Albumin und Prothrombin auf. Das Hämoglobin war auf 8,5 g % abgefallen.

Auch bei der dritten stationären Behandlung 1966 wurde Herr M. wegen einer Oesophagusvarizenblutung eingewiesen. Der Patient war in dem gleichen schlechten Zustand wie 1964. Auch jetzt habe er noch etwa 6-8 Glas Bier am Tag getrunken.

Zur 4. Aufnahme im Juli 1968 kam es, da Teerstühle aufgetreten aren. Zudem hatte der Patient eine Zunahme des Leibumfanges emerkt,und seit einem Monat fühlte er sich schon sehr schlecht und elend.

Bei der Aufnahmeuntersuchung war der Patient in schlechtem Allgemeinzustand und stark abgemagert. Die Haut war dunkel pigmentiert. Das Abdomen war durch einen massiven Aszites prall vorgewölbt. Die Leber war handbreit, sehr derb unter dem Rippenbogen zu tasten. Weiter bestanden Unterschenkel- und Fußrückenoedeme, ein grober Händetremor und ein Palmarerythem. Die Laboratoriumsuntersuchungen entsprachen dem schweren klinischen Bild.

Herr M. wurde mit Tutofusin CH forte-Infusionen und Digitalis behandelt, unter Aldactone-Saltucin kam es zur Ausschwemmung von etwa 9 l Aszites. Dabei trat eine Hypokaliaemie mit starken Wadenkrämpfen auf, die sich auf die Gabe von Kalium rasch besserten.

Der Patient konnte nach fast 3monatiger Behandlung in rekompensiertem Zustand entlassen werden. Eine weitere Oesophagusvarize blutung trat einen Monat später auf, doch war diese nicht so schwerwiegend wie die vorherige im Juli 1968. Zur Einlagerung von Aszites kam es nicht, obwohl das Albumin stark erniedrigt war.

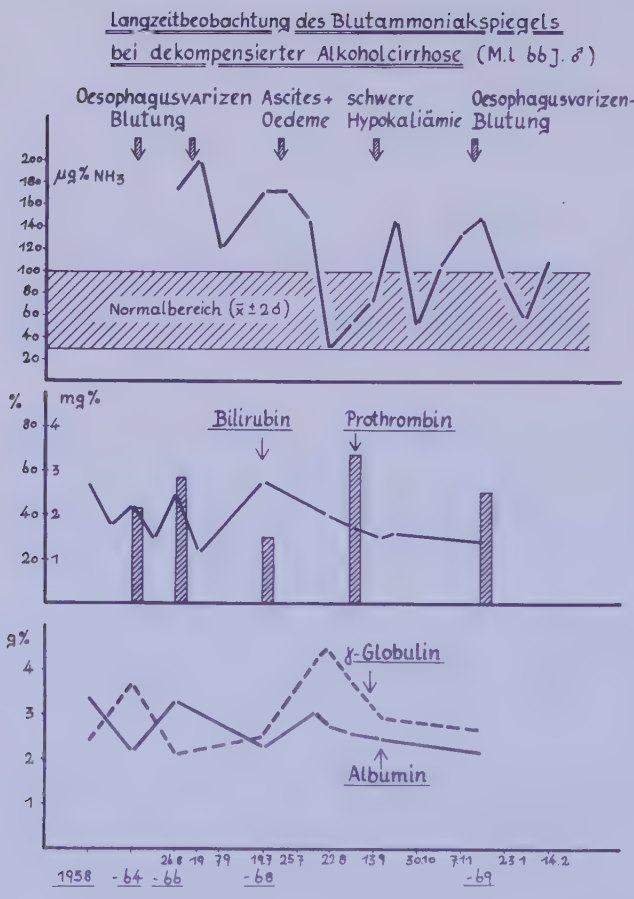
Die letzte, zur Zeit noch andauernde stationäre Behandlung erfolgte im Januar 1969. Auch diesmal hatten wieder Bluterbrechen und Aszites zur Einweisung des Patienten geführt.

Im März 1968 war ein Carcinom des rechten Unterkiefers entfernt worden, anschließend wurde eine Röntgentumorbestrahlung durchgeführt.

Die graphische Darstellung Nr. 5 zeigt das Verhalten des venösen Blutammoniakspiegels bei dekompensierter Alkoholcirrhose. Neben den Oesophagusvarizenblutungen bewirkte auch die Hypokaliaemie einen Ammoniakanstieg. Zwischenzeitlich wurden normale Werte gefunden, da der Patient mit ammoniaksenkenden Substanzen, vor allem Neomycin behandelt wurde. Die starke Be-

einträchtigung der Leberfunktionen kommt auch im Verhalten des Prothrombins und des Albumins zum Ausdruck, es wurden extrem niedrige Werte ermittelt.

Abb. 5


Langzeitbeobachtung des Blutammoniakspiegels
bei dekompensierter Alkoholcirrhose (M.l 66 J. ♂)
Oesophagusvarizen Blutung
Ascites+ Oedeme
schwere Hypokaliämie
Oesophagusvarizen-Blutung
µg% NH3
Normalbereich (x̄ ± 2σ)
%
mg%
Bilirubin
Prothrombin
g%
γ-Globulin
Albumin
1958
-64
-66
-68
-69

St., Hermann, geb. 17.5.19o7
Krankenblatt-Nr.: 745/66
Diagnose: Kompensierte, posthepatitische Lebercirrhose.
Klinikaufnethalte: Von 196o bis 1968 insgesamt 7 stationäre Behandlungen.

Familienanamnese: Mutter Diabetes mellitus.
Eigenanamnese: Als Kind Rachitis, Masern, häufige Anginen. 1914 subphrenischer Abszeß links. 1932 Appendektomie. 1948 erkrankte der Patient mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Verdauungsbeschwerden und einem leichten Ikterus. Vom Hausarzt sei damals eine Leberschädigung festgestellt worden (Hepatitis epidemica ?). Seit dieser Zeit hat sich der Patient öfter nicht wohlgefühlt und Diät einhalten müssen. Seit 1959 sei eine deutliche Verschlechterung eingetreten. Bei der ersten stationären Behandlung im Jahre 196o bestanden folgende Beschwerden: chronische Müdigkeit, Druck im rechten Oberbauch, Fettunverträglichkeit, Völlegefühl, Blähungen und Obstipation. Bei der Aufnahmeuntersuchung fiel eine spärliche Stammbehaarung auf, das Abdomen war etwas aufgetrieben. Die Leber war etwa 6 cm unter dem Rippenbogen zu tasten, von derber Konsistenz. Bei der ersten Laparoskopie am 21.1.196o wurde folgender Befund erhoben: Leber 2-3 Qf unter dem rechten Rippenbogen hervorragend, von auffallend hellroter Farbe, der Leberrand weist eine feinhöckrige Struktur auf. Die Diagnose lautete: chronische Hepatitis mit beginnendem cirrhotischem Umbau. Der histologische Befund ergab eine chronische Leberdystrophie mit Übergang in Cirrhose. Nach einer Behandlung mit Fermentpräparaten, Vitaminen und galletreibenden Mitteln konnte der Patient in gebessertem Zustand entlassen werden.

1961 wurden bei einer Kontrolluntersuchung erstmals spider naevi und ein Palmarerythem gefunden. Anschließend war der Patient zur Kur in Bad Kissingen. Dort kam es zu einem akuten

Schub. Es trat ein Ikterus auf, verbunden mit Inappetenz, Übelkeit und allgemeinem Unwohlsein.

1962 wurde eine zweite Laparoskopie durchgeführt. Sie ließ ein deutliches Fortschreiten der Cirrhose erkennen. Der ganze rechte Leberlappen war jetzt geschrumpft, er hatte nur noch 1/3 der normalen Größe. Sowohl der rechte wie der linke Leberlappen wiesen bei Nahsicht eine feinkörnige Oberfläche auf. Zeichen einer portalen Hypertension bestanden nicht.

Eine weitere stationäre Untersuchung wurde 1966 durchgeführt. Sie ergab keine wesentliche Befundänderung. Bei der Röntgenuntersuchung bestand kein Anhalt für Oesophagusvarizen. An Beschwerden gab der Patient eine Neigung zu Blähungen, Obstipation und ein gelegentliches Völlegefühl an. Außer einem etwas verminderten Prothrombinwert und einem gering pathologischen Bromthaleintest ergaben die übrigen Laboruntersuchungen normale Werte.

Von 1963 bis 1967 erhielt der Patient in 3- bis 6wöchigen Abständen jeweils 5o mg Deca-Durabolin.

Auch 1967 und 1968 befand sich Herr St. zur Kontrolle in der I. Med. Klinik. Am 9.9.1968 erfolgte die 3. Laparoskopie. Gegenüber der Untersuchung vom 14.2.64 war jetzt auch der linke Leberlappen stärker geschrumpft. Der histologische Befund lautete: unterschiedlich ausgeprägte, zur Zeit mäßig fortschreitende Lebercirrhose.

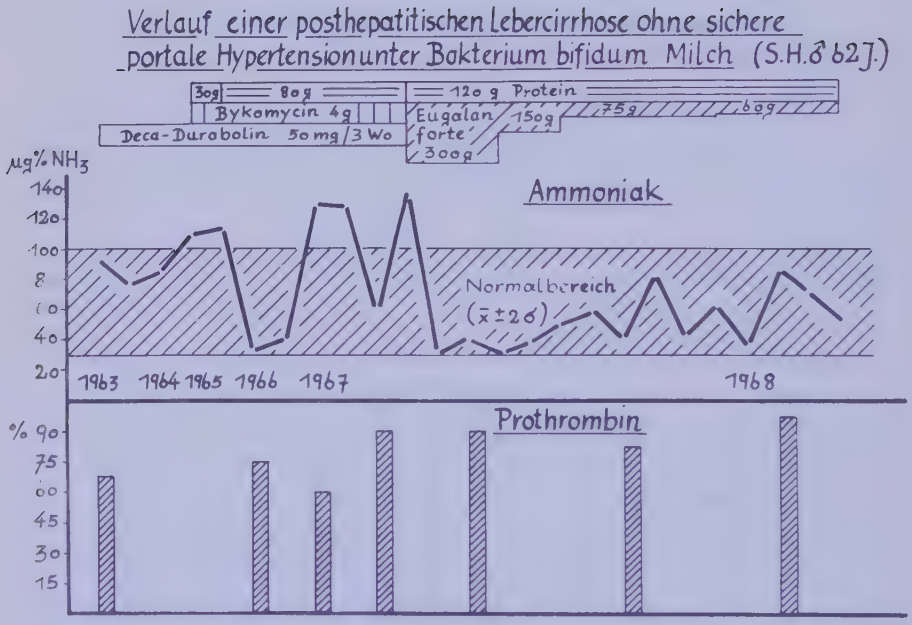
Herr St. konnte bisher seinen Beruf als Hauptbuchhalter ausüben. Er fühlte sich wohl und hatte außer einer Obstipation keine Beschwerden.

Die Abbildung 6 zeigt das Verhalten des benösen Blutammoniakspiegels unter dem Einfluß verschiedener Medikamente. Zur Beurteilung der Eiweißsynthese in der Leber wurde gleichzeitig das Prothrombin eingezeichnet. Von 1965 bis 1967 war der Blut-

ammoniakspiegel beträchtlichen Schwankungen unterwoffen. Er erreichte Werte bis 14o µg %, obwohl der Patient zu dieser Zeit nur eine verhältnismäßig geringe Eiweißmenge von 3o-8o g täglich zu sich nahm und zeitweise 4 g Bykomycin erhielt. Ab März 1967 bekam Herr St. ein Bacterium bifidum-Präparat (Eugalan forte) in absteigender Dosierung. Obwohl die tägliche Eiweißzufuhr auf etwa 12o g anstieg und kein Neomycin mehr verabreicht wurde, blieb der Ammoniakspiegel seither konstant im Normalbereich.

Die Eiweißsynthese war seit der Gabe von Eugalan forte deutlich gebessert. Der Quicktest fiel zuletzt völlig normal aus. Deca-Durabolin wurde zu diesem Zeitpunkt nicht mehr gegeben.

Abb. 6


Verlauf einer posthepatitischen Lebercirrhose ohne sichere portale Hypertension unter Bakterium bifidum Milch (S.H. ♂ 62 J.)
30g
80g
120 g Protein
Bykomycin 4g
Eúgalan forte
150g
75g
60g
Deca-Durabolin 50 mg/3 Wo
300g
µg% NH3
Ammoniak
140
120
100
80
60
40
20
Normalbereich
(x̄ ± 2σ)
1963 1964 1965 1966 1967 1968
Prothrombin
% 90
75
60
45
30
15

W., Philipp, geb. 29.3.1919
Krankenblatt-Nr.: 1785/65
Diagnose: Kompensierte, posthepatitische Lebercirrhose, chronische Emphysembronchitis, Cor pulmonale.
Klinikaufenthalte: Von 1957 bis 1968 insgesamt 1o stationäre Behandlungen.

Anamnese: Als Kind Masern und Scharlach. 2 Kriegsverletzungen an der linken Hand und an der rechten Hüfte. 195o Tonsillektomie. 1955 schwere Gelbsucht, 6 Wochen stationäre Behandlung, anschließend Kur in Bad Bertrich.

Die erste stationäre Behandlung 1957 erfolgte wegen starker Herzbeschwerden. Im EKG wurden Zeichen einer deutlichen Myocardschädigung mit Störung der Erregungsrückbildung festgestellt. Damals wurde eine um 2 Qf vergrößerte, druckschmerzhafte Leber getastet, doch Zeichen einer Leberfunktionsstörung ließen sich anhand der Serumlabilitätsproben sowie der Galaktoseprobe nicht feststellen.

Die nächste stationäre Behandlung 196o erfolgte wegen Atemnot, Bewegungsdyspnoe und Abgeschlagenheit. Die damals durchgeführte Laparoskopie und histologische Untersuchung ergab keinen krankhaften Befund am Lebergewebe.

1965 war Herr W. wieder wegen seiner Herzbeschwerden in Behandlung, doch bestanden zudem deutliche Zeichen einer Leberschädigung. Das Bilirubin betrug 2 mg %, die Transaminasen waren erhöht.

1966 wurde der Patient in einem praekomatösen Zustand eingeliefert, gleichzeitig bestand eine schwere Bronchitis. Unter der Behandlung mit eiweißfreier Diät, Neomycin und Digitalis besserte sich das Befinden rasch, Transaminasen und Bilirubin kehrten zur Norm zurück. Am 1o.2.66 wurde eine 2. Laparoskopie durchgeführt. Die Diagnose konnte aus dem makroskopischen Bild nicht sicher gestellt werden, die Verdachtsdiagnose lautete:

wahrscheinlich chronische Hepatitis mit beginnendem cirrhotischen Umbau. Die histologische Untersuchung ergab einen toxischen Parenchymschaden. Bei der Aufnahme im September 1966 klagte der Patient über Müdigkeit und Abgeschlagenheit, die Leber wurde 4 cm vergrößert getastet.

Im März 1967 trat eine deutliche Verschlechterung ein. Bei der Aufnahmeuntersuchung war der vorzeitig gealterte Patient in reduziertem Allgemeinzustand. Er war psychisch deutlich verlangsamt, es bestand ein allgemeiner Ikterus. Die Untersuchung der Lunge ergab zudem eine schwere Emphysembronchitis. Weiter bestand ein noch kompensiertes Cor pulmonale und eine beginnende Coronarinsuffizienz. Die Leber war anfangs handbreit unter dem Rippenbogen zu tasten.

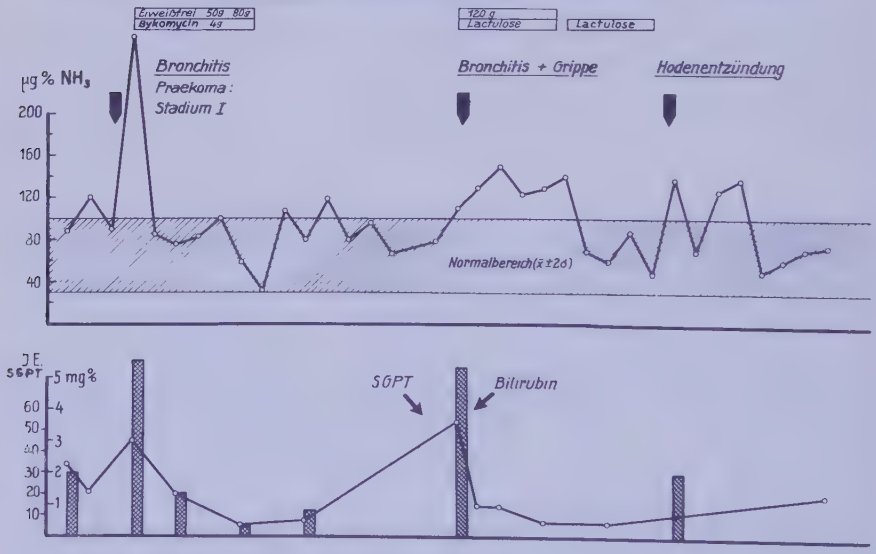
Im Juli 1968 erkrankte der Patient an einer akuten Pyelitis, und im Anschluß daran kam es zu einer rechtsseitigen Nebenhodenentzündung. Da die Anschwellung im September immer noch nicht abgeklungen war, wurde der Patient in die Urologische Klinik eingewiesen. Es wurde der rechte Hoden entfernt, da man an die Möglichkeit eines Tumors gedacht hatte. Die histologische Untersuchung bestätigte dies jedoch nicht. Anschliessend erholte sich der Patient gut.

Die Abbildung 7 zeigt das Verhalten des venösen Blutammoniakspiegels unter verschiedenen zusätzlichen Erkrankungen. Eine Bronchitis im März 1966 führte zu einer solchen Verschlechterung der Leberfunktionen, daß der Patient praekomatös wurde. Der Blutammoniakspiegel stieg deutlich an, ebenso waren Bilirubin und Transaminasen erhöht. Ein grippaler Infekt im März 1967 und eine gleichzeitige schwere Emphysembronchitis führten wieder zu einem Anstieg des Blutammoniakspiegels, der zwischenzeitlich im Normalbereich gelegen hatte. Doch war dieser Anstieg nicht ganz so hoch wie 1966, und auch die neurologischen Symptome fehlten.

Behandelt wurde der Patient zu dieser Zeit mit Lactulose, einem Co-Faktor des Bacterium bifidum. Bilirubin und SGPT erreichten dagegen wieder die gleichen hohen Werte wie bei der ersten Bronchitis. Auch eine Hodenentzündung führte zu einer Verschlechterung der Lebercirrhose. Es kam wieder zu einem Anstieg aller Werte, wobei der Blutammoniakspiegel besonders frühzeitig und empfindlich reagierte.

Abb. 7

Blutammoniakanstieg bei histologisch gesicherter posthepatitischer Lebercirrhose mit beginnender portaler Hypertension nach mehrfachen Infekten (P.W. ♂ 50 J.)



M., Otto, geb. 4.3.1903
Krankenblatt-Nr.: 372/66
Diagnose: Posthepatitische, rekompensierte Lebercirrhose, Cor pulmonale bei Lungenemphysem, diabetische Stoffwechsellage.
Klinikaufenthalte: Von 1962 bis 1968 insgesamt 8 stationäre Behandlungen.

Familienanamnese: ohne Besonderheiten.
Eigenanamnese: Als Kind häufig eitrige Anginen. Mit 9 Jahren Gelbsucht. Bis 1961 keine ernsthaften Erkrankungen mehr, in diesem Jahr Kur wegen Hypotonie.

Die erste stationäre Behandlung im Juni 1962 erfolgte wegen zunehmender Müdigkeit, Abgeschlagenheit und leichter Gelbfärbung der Skleren. Einmal waren auch Schmerzen im rechten Oberbauch aufgetreten. Ein Alkoholabusus wurde glaubhaft verneint. Bei der ersten Aufnahme befand sich der Patient in mäßigem Allgemeinzustand, die Skleren waren ikterisch, die Leber etwa 3 cm unter dem Rippenbogen tastbar, von vermehrter Konsistenz. Laborwerte: Bilirubin 1,8 mg %, SGPT 480 WrE, SGOT 340 WrE, BST 2,6 mg %, γ-Globulin 40 rel. %. Die Laparoskopie am 27.7.1962 ergab eine postnekrotische Lebercirrhose mit beginnender portaler Hypertension. Nach einer Behandlung mit Laevulose, Vitaminen, Cortancyl und Deca-Durabolin trat eine deutliche Besserung mit Normalisierung der Transaminasen ein. Bei der Kontrolluntersuchung im März 1963 bestanden außer einem Druckgefühl im Oberbauch keine Beschwerden. Der Patient befand sich in gutem Zustand, die Transaminasen waren nicht erhöht, die Bromsulphaleinprobe fiel normal aus, dagegen war das Prothrombin mit einem Quickwert von 54 % deutlich erniedrigt. Außerdem wurde durch eine Glukosebelastung eine diabetische Stoffwechsellage festgestellt.

Im Januar 1964 wurden erstmals spider naevi hinter den Ohren und am Rücken sowie ein Palmarerythem gefunden. Auch waren jetzt röntgenologisch Oesophagusvarizen nachzuweisen.

1964 und 1965 wurden jeweils Kontrolluntersuchungen durchgeführt, die keine wesentlichen Befundänderungen ergaben.

Im Anschluß an einen schweren grippalen Infekt kam es im März 1966 zu einem akuten Schub mit deutlicher Verschlechterung der Leberfunktionen. Das Bilirubin stieg auf 5,4 mg %, die SGOT war mit 225 I.E. und das Serumeisen mit 28o µg % deutlich erhöht.

Im November 1966 wurde der Patient wegen einer Bronchopneumonie in praekomatösem Zustand aufgenommen. Die Leber war 6 cm unter dem Rippenbogen tastbar, es bestand ein Subikterus von Haut und Skleren. Unter einer antibiotischen Therapie sank das Fieber rasch ab, auch der Ikterus bildete sich zurück.

Vor der nächsten stationären Behandlung im Januar 1967 war ein starkes Nasenbluten aufgetreten. In einem auswärtigen Krankenhaus wurde eine Tamponade durchgeführt, doch kam es danach noch zu erheblichen Blutungen. Teerstühle und Bluterbrechen wurden nicht bemerkt. Bei der Untersuchung war der Patient in reduziertem Allgemeinzustand. Bezüglich der Leber war keine Änderung eingetreten. Die HNO-fachärztliche Untersuchung ergab keine lokale Blutungsursache.

Zuletzt wurde der Patient im Februar 1968 stationär behandelt. Die Leber war 6 cm unter dem Rippenbogen konsistenzvermehrt zu tasten. Subjektiv fühlte sich Herr M. wohl, außer gelegentlichen Schmerzen im Oberbauch habe er keine Beschwerden.

Seit 1964 wurden in 6wöchigen Abständen ambulante Kontrolluntersuchungen durchgeführt.

Die Abbildung 8 zeigt das Verhalten des venösen Blutammoniakspiegels von 1966 bis 1968. Die ersten Bestimmungen wurden während eines grippalen Infektes durchgeführt, der zu einem akuten Schub geführt hatte. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt praekomatös, und der Blutammoniakspiegel erreichte Werte über

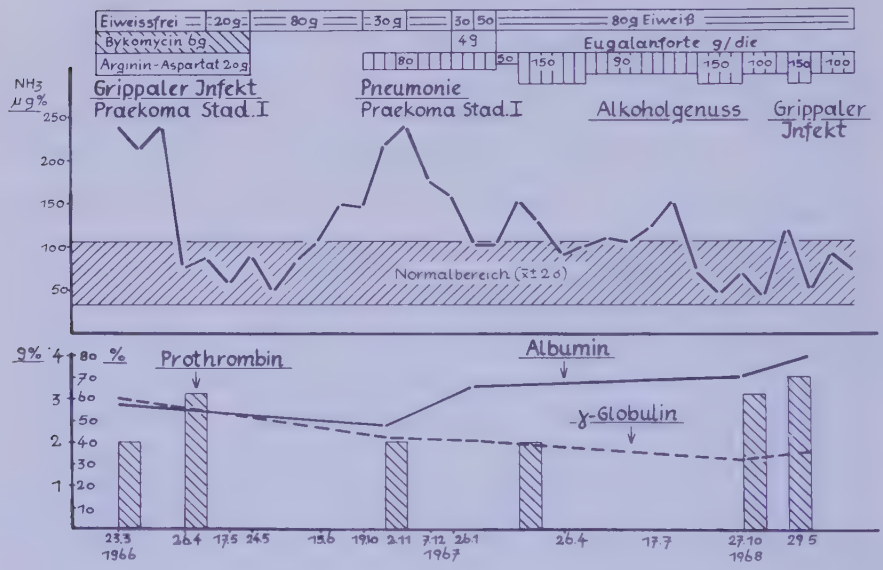
2oo ug %. Durch eine eiweißfreie Diät, Neomycin und Arginin-Aspartat gelang es, den Blutammoniakspiegel rasch zu senken.

Auch das Prothrombin war zu Beginn der Erkrankung deutlich abgefallen, gleichzeitig war das γ-Globulin stark erhöht.

Eine Bronchopneumonie versetzte den Patienten erneut in einen praekomatösen Zustand mit hohen Ammoniakwerten. Seit November 1967 erhielt der Patient ein Bacterium bifidum-Präparat (Eugalan forte). Trotz einer relativ hohen Eiweißzufuhr zwischen 9o und 15o g und mehrfachen Belastungen wie starkes Nasenbluten, Alkoholgenuß und grippalen Infekten kam es jetzt zu keinem stärkeren Ammoniakanstieg mehr. Auch die Eiweißsynthese in der Leber war deutlich gebessert. Das Prothrombin war nur noch gering vermindert, das Albumin lag im Normalbereich.

Abb. 8

Einfluss von akuten Infekten auf den Blutammoniakspiegel bei histologisch gesicherter posthepatitischer Cirrhose mit portaler Hypertension (a.M. d'65])



G., Hilde, geb. 31.3.1921
Krankenblatt-Nr.: 7o7/65
Diagnose: Posthepatitische, kompensierte Lebercirrhose, diabetische Stoffwechsellage, beginnende Herzinsuffizienz.
Klinikaufenthalte: Von 1962 bis 1969 insgesamt 12 stationäre Behandlungen.

Familienanamnese: Großmutter an Lippen-Carcinom verstorben.
Eigenanamnese: Kinderkrankheiten: Masern, Windpocken.
Mit 6 Jahren Bauchfellvereiterung. Mit 7 Jahren Oberschenkelfraktur. Mit 25 Jahren Gelbsucht mit Leberschwellung (6 Wochen Krankenhausbehandlung). Mit 35 Jahren Nierenbeckenentzündung in der Schwangerschaft, Eklampsie im Wochenbett. Mit 3o Jahren Appendektomie. Mit 37 Jahren Descensus-Operation. Seit 1953 Bandscheibenbeschwerden.

Jetzige Erkrankung:
Die Patientin gab bei der ersten stationären Aufnahme 1962 an, daß sie sich etwa seit 2 Jahren nicht mehr ganz wohl fühle. Sie habe ständig einen Druck im Oberbauch, der nach rechts unter den Rippenbogen ausstrahle. Nach den Mahlzeiten habe sie oft kolikartige Schmerzen im Oberbauch. Unmittelbar vor der Aufnahme sei einmal Bluterbrechen aufgetreten.

Bei der Aufnahmeuntersuchung war die Patientin in reduziertem Ernährungszustand, benommen und blaß. Es bestand eine Tachykardie von 1o4/min. Die Leber war nicht vergrößert zu tasten. In den ersten Tagen der Behandlung wurden Teerstühle entleert, das Hämoglobin sank auf 6,5 g % ab. Die übrigen Laborwerte lauteten: Takata 3o %, Albumin 3,74 g %, γ-Globulin 2,97 g %, Bilirubin und Transaminasen waren normal. Durch eine intensive Kollapstherapie und Bluttransfusionen erholte sich die Patientin rasch.

Es wurde zweimal eine Laparoskopie versucht, die jedoch wegen Verwachsungen fehlschlugen. Röntgenologisch blieb die Blutungs-

quelle ungeklärt.

Auch die 2. stationäre Behandlung erfolgte wegen Bluterbrechens. Sonst wurden keine Beschwerden angegeben. Bei der Untersuchung fiel die um 2-3 Qf vergrößerte, der-be und sehr druckschmerzhafte Leber auf. Die Röntgenuntersuchung ließ auch diesmal keine Oesophagusvarizen erkennen.

Im Januar 1963 wurde anläßlich einer stationären Kontrolluntersuchung die Leber etwas kleiner gefunden. Vor der Aufnahme im August hatte die Patientin mehrere Anginen gehabt. Gleichzeitig waren starke Schmerzen im Oberbauch aufgetreten. Am 9.8.1963 wurde eine Tonsillektomie durchgeführt. Das Befinden der Patientin besserte sich danach rasch.

Im September 1965 wurde Frau G. zur Shunt-Operation vorbereitet, da im Mai des gleichen Jahres wieder eine starke Blutung mit Bluterbrechen und Teerstühlen aufgetreten war. Die Patientin war in einen Kreislaufkollaps geraten, und es mußten große Mengen Blut transfundiert werden. Die Teerstühle dauerten 16 Tage. Vor der Operation wurde nochmals eine eingehende Röntgenuntersuchung durchgeführt. Sie ergab wieder keinen Anhalt für Oesophagusvarizen, doch wurde jetzt ein Magenvolvolus bei einer Relaxatio diaphragmatica gefunden. Am 13.1o.1965 wurde eine ventrofixatio nach NISSEN ausgeführt. Bei der Operation wurde die Milz gering vergrößert gefunden, die Leber war etwas vergrößert und wies eine mittel- bis grobknotige Struktur auf. Der postoperative Verlauf war komplikationslos, die Patientin erholte sich rasch. Der Bromthaleintest lag nach der Operation im Normalbereich.

Bei der nächsten stationären Kontrolluntersuchung im Januar 1967 gab die Patientin an, sie habe seit einigen Wochen Schmerzen im Oberbauch, Atemnot bei Anstrengung und krampfartige Schmerzen in der Herzgegend. Auch sei im Januar 1967 eine Mumps aufgetreten.

Bei der Untersuchung wurde eine 1-2 Qf vergrößerte, deutlich konsistenzvermehrte Leber gefunden. Das Prothrombin war auf einen Quickwert von 35 % abgefallen. Die Glukosebelastung ergab eine diabetische Stoffwechsellage.

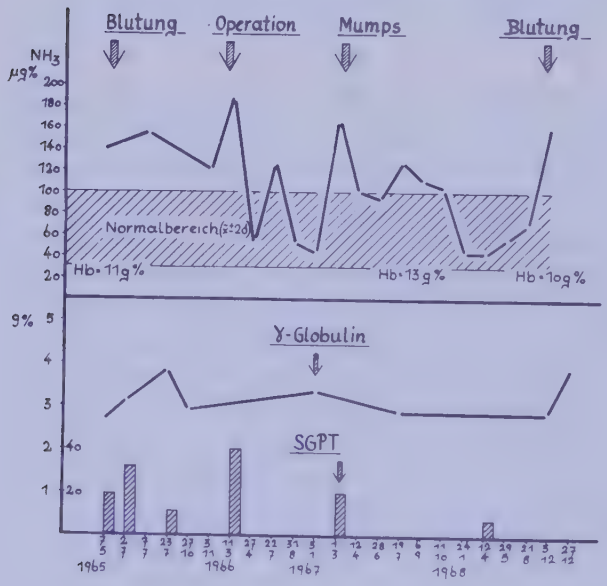
Im Dezember 1968 trat wieder eine gastrointestinale Blutung auf. 3 Tage vor der Aufnahme bemerkte die Patientin Teerstühle, zu Bluterbrechen kam es nicht. Auch diesmal konnte die Ursache der Blutung nicht ermittelt werden, röntgenologisch ließen sich keine Oesophagusvarizen nachweisen.

Die Patientin wurde mit Infusionen, Vitaminen und Lanicor behandelt. Sie konnte in gutem Zustand entlassen werden.

Auf der Abbildung 9 wurde der venöse Blutammoniakspiegel, das γ-Globulin und die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) eingetragen. Nach den Blutungen und der Parotitis kam es jeweils zu Ammoniakanstiegen bis 160 µg %. Die Operation einer Zwerchfellhernie führte sogar zu einem noch höheren Wert von 190 µg %. Ein ähnliches Verhalten zeigte die SGPT, doch reagierte der Blutammoniak empfindlicher und rascher auf die Belastungen. Das γ-Globulin war nahezu konstant auf Werte zwischen 2,4 g % und 3,7 g % erhöht. Die verschiedenen Noxen führten dabei kaum zu Veränderungen.

Abb. 9

Blutammoniak bei histologisch gesicherter Lebercirrhose ohne portale Hypertension nach gastrointestinaler Blutung (Zwerchfellhernie) und Infekt (♀48J.)



Besprechung der Ergebnisse

Seit den Arbeiten von HAHN, MASSEN, NENCKI und PAWLOW (12) (1893) an Hunden mit Eck'scher Fistel wurde dem Ammoniakgehalt des Blutes eine besondere Bedeutung beigemessen. Insbesondere seine Rolle bei der Entstehung des Leberkomas wurde von vielen Forschern untersucht. Die Bestimmung des Blutammoniaks war bis zur Entwicklung einer enzymatischen Methode recht schwierig und aufwendig. So erklärt sich zum Teil die große Streubreite der Werte in der Literatur. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Zusammenstellung der Blutammoniakwerte bei 211 Lebercirrhosekranken gegeben, die nach Ätiologie und Schweregrad der Cirrhose geordnet wurden.

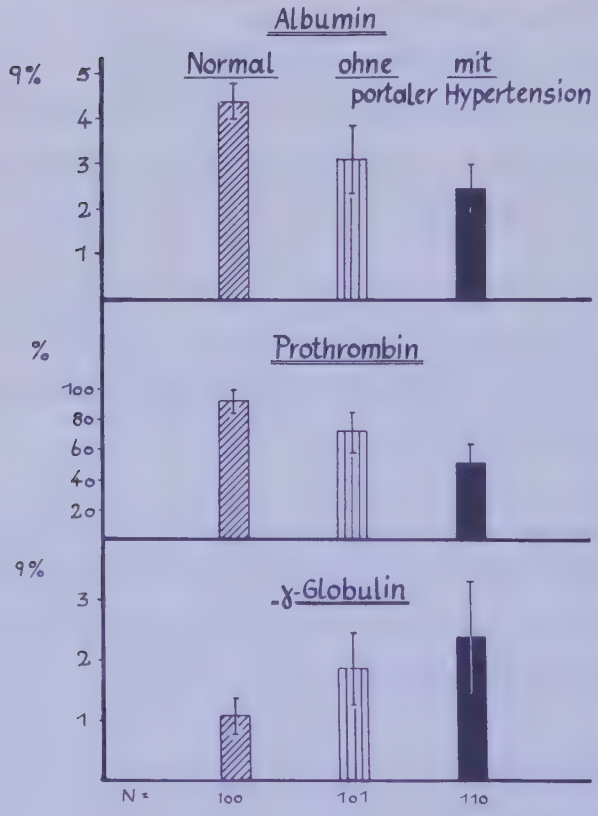
Auch die allgemeinen klinischen Daten sowie die biochemischen Befunde dieser Patienten wurden angegeben und deren Mittelwerte errechnet. Auf einige dieser Ergebnisse soll zunächst kurz eingegangen werden.

Eiweißstoffwechsel

Die Veränderungen im Eiweißstoffwechsel bei Lebercirrhosekranken sind charakterisiert durch ein Absinken der leberspezifischen Eiweißkörper. Damit verbunden ist häufig ein Anstieg der γ-Globuline (Abb. 1o). Diese seit langem bekannte

Abb. 10

Eiweißsynthese bei Lebercirrhose
ohne und mit portaler Hypertension



Tatsache konnte bestätigt werden. Der Mittelwert des Serum-Albumin-Gehaltes betrug in unserem Krankengut im Stadium der Kompensation 3,21 g % gegenüber einem Normalwert von 4,37 g % (MÜTING 1963) (3o). Bei dekompensierten Patienten war er auf 2,51 g % erniedrigt, wobei die Differenz zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant ist.

Fast die gleichen Werte ermittelte WIENEKE (69) an 261 Lebercirrhosekranken. Er fand Albuminwerte von 3,o9 g % und 2,33 g %. POPPER und SCHAFFNER (43) verglichen den Albuminspiegel im Serum bei Cirrhosen ohne und mit Aszites und fanden gleichfalls eine statistisch signifikante Abnahme bei Patienten mit Aszites. Nach MÜTING (3o) betragen die Werte für kompensierte Cirrhosen 2,9o g % und für dekompensierte Patienten 1,87 g %. Sie wurden an 115 Patienten ermittelt. WUHRMANN und MÄRKI (1963) (7o) geben die mittlere Halbwertszeit für das Serum-Albumin mit 22 Tagen an, bei fortgeschrittener Laennec'scher Cirrhose soll sie nach POLIWODA und BLASIUS (42) auf 32 Tage verlängert sein. Das nach überwiegender Meinung in den Mitochondrien der Leber gebildete Prothrombin hat dagegen nur eine biologische Halbwertszeit von 2-3 Tagen (DUCKERT, 1966) (5). So ist es verständlich, daß die Prothrombinspiegel empfindlicher und rascher auf eine Leberzellschädigung reagieren können. Der Rückgang des Prothrombinspiegels im Plasma ist nach POPPER und SCHAFFNER (43), MÜTING u.a. ein empfindliches

Anzeichen für die herabgesetzte Syntheseleistung der Leber.

Die γ-Globuline werden als einzige Eiweißfraktion nicht in der Leber gebildet, sondern in den Plasmazellen und Lymphozyten (MILLER 196o) (26). Sie sind von besonderer Bedeutung für die Abwehrreaktionen des Körpers. Nach WUHRMANN und WUNDERLY (71) wird die γ-Globulinvermehrung im Serum bei Leberzirrhose als reaktive Erscheinung in seinen intra- und extrahepatischen Anteilen aufgefaßt.

Im Mittel wurde bei unseren Cirrhosekranken eine Erhöhung auf 1,91 g % (kompensierte Cirrhosen) und 2,35 g % (dekompensierte Cirrhosen) gefunden. Diese Werte stimmen mit den meisten in der Literatur angegebenen Zahlen gut überein (POPPER und SCHAFFNER (43), WEWALKA (68), MÜTING (3o), WIENEKE (69)). Nach POPPER und SCHAFFNER (43) ist die γ-Globulinerhöhung ein Hinweis für die Progredienz des Leidens, während die Albuminverminderung nehr das Ausmaß des Zellschadens wiedergibt. Auch KÜHN (17) stellt als Zeichen einer aktiven = progredienten Cirrhose neben erhöhten Transaminasen und Ikterus erhöhte γ-Globulinwerte heraus.

Die übrigen Laboratoriumsbefunde entsprechen den Angaben der meisten Autoren. Auf Veränderungen im Kaliumhaushalt wird im

Zusammenhang mit dem Blutammoniakspiegel eingegangen.

Ursachen der Hyperammoniämie

Die Erhöhung der Ammoniakkonzentration im Blut kann durch mehrere Mechanismen zustande kommen:

1) durch eine vermehrte Ammoniakproduktion,
2) durch eine verminderte Harnstoffsynthese in der Leber,
3) durch Ausbildung von Kollateralkreisläufen und arteriovenösen Anastomosen zur Umgehung der Leberzellen,
4) durch Versagen der peripheren (extrahepatischen) Ammoniakentgiftung.

Normalerweise entsteht neben dem intrazellulären Abbau von stickstoffhaltigen Substanzen die Hauptmenge des Ammoniaks durch Bakterienenzyme im Dickdarm. Neben der Urease (HAEFELY u. Mitarb.) (11) stellte MARTINI (2o, 22) vor allem die bakterielle Glutaminase heraus, die aus Glutamin Ammoniak abspaltet. Er erbrachte zusammen mit PHEAR, RUEBNER und SHERLOCK (21) den Nachweis, daß bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen neben dem Dickdarm auch der Dünndarm eine dichte Bakterienbesiedlung aufweist, die zur Erhöhung von toxischen Eiweißmetaboliten führen kann.

1932 beschrieben KREBS und HENSELEIT (18) die einzelnen Stufen

des Harnstoffzyklus in der Leber. 3 Jahre zuvor hatten BORNSTEIN und ROESE (3) an künstlich durchströmten Lebern festgestellt, daß die Konzentration von Ammoniak im Blut beim Durchfluß durch die Leber abnimmt. Ebenso wiesen PARNAS und KLISIECKI (38, 39, 4o) in ausgedehnten Untersuchungen (1924 - 1926) nach, daß der über die Pfortader in die Leber gelangende Ammoniak zu Harnstoff gewandelt wird. Nach KIRK (1936) (16) wird die Harnstoffsynthese erst im Endstadium bei schweren Zellschäden gestört, zuvor kommt es zur Bildung von Kollateralen und arterio-venösen Anastomosen, die zur Umgehung der Leberzellen und damit zur Ammoniakerhöhung im peripheren Kreislauf führen.

GEROK (1966) (1o) unterscheidet zwischen einer vorläufigen Ammoniakentgiftung, die in allen Zellen erfolgen kann, und einer definitiven, die an die Funktion der Leber geknüpft ist. In Abhängigkeit vom p_H des Blutes ändern sich Dissoziation und Permeabilität von Ammoniak und Ammoniumionen, zum anderen erfolgt eine Bindung an Metaboliten des Stoffwechsels: alpha-Ketoglutarat geht bei Bindung von einem Molekül Ammoniak unter Einwirkung von Glutaminsäuredehydrogenase und NADH in Glutaminsäure über. Die Glutaminsäure vermag ein weiteres Molekül Ammoniak aufzunehmen, und es entsteht Glutamin (WEIL-MALHERBE 195o) (67). Ein weiterer wichtiger Akzeptor ist das Oxalacetat, das Ammoniak unter Einwirkung einer Transaminase von der Gluta-

minsäure übernimmt. Diese Verbindungen dienen dem Transport des Ammoniaks in ungiftiger Form zur Leber. Der periphere oder extrahepatische Ammoniakumsatz ("ammonia uptake") mußte zur Erklärung der zuerst von BESSMAN und BESSMAN (1954) (2) gefundenen arterio-venösen Differenzen bei Leberkranken angenommen werden. Vor allem die STAHL'schen (55, 56, 57, 58) Arbeiten haben diese Befunde später bestätigen können.

Nach MÜTING (35) und Mitarbeitern beträgt der venöse Blutammoniakspiegel für gesunde Erwachsene im Mittel 55 µg. Die Angaben von SCHREIBER (1962) (48), ZÖLLNER und BIRK (1958), HENNRICH und BREUER (1958) (14, 15), RISSEL u. Mitarb. (1957), VARAY und MASSON (1956) (63), PHEAR u. Mitarb. (1955) (41), BESSMAN und BESSMAN (1955) (2) liegen mit geringen Abweichungen im gleichen Bereich.

Eigene Ergebnisse der Blutammoniakanalysen

Bei 211 Lebercirrhosekranken war der venöse Blutammoniakspiegel im Mittel deutlich erhöht. Er betrug bei Patienten ohne portale Hypertension 129 ug %,und im Stadium der Dekompensation wurde bei Patienten ohne neurologische Störungen eine Erhöhung auf 160 µg % gefunden. Die Differenz zwischen beiden Gruppen ist statistisch gesichert ($p = 0{,}005$). In älteren Arbeiten wurden meist höhere Werte angegeben, so fanden SEEG-MILLER u. Mitarb. (1954) (50) bei 48 Patienten mit Cirrhose

einen Wert von 22o ug %, im drohenden Koma betrug der Ammoniakspiegel 26o ug % und im Koma 35o ug %. Die Angaben von PHEAR u. Mitarb. (1955) (41) lagen in demselben Bereich. McDERMOTT (1954) (25) bestimmte sogar noch höhere Werte. Mit zunehmender Verbesserung der Bestimmungsmethoden wurden jedoch geringere Werte ermittelt. So fanden ZÖLLNER und BIRK (72) bei lo Patienten (ohne Angabe des Kompensationsgrades) einen mittleren venösen Blutammoniakspiegel von 141 ug %. Die Angaben von SCHREIBER (1963) (48) liegen mit 71 ug % noch tiefer, doch ist dabei zu bedenken, daß diese Analysen bei Patienten erfolgten, die zur Shunt-Operation mit Antibiotika vorbereitet waren. Das gleiche gilvt auch für die Werte von HENNRICH und BREUER (15) (1959), die nur bei 32 % ihrer Patienten eine Erhöhung des Blutammoniaks fanden. (Zum Vergleich in unserem Krankengut war der venöse Blutammoniakspiegel bei kompensierten Patienten in 51 % der Fälle erhöht, bei dekompensierten in 72 %). Auch diese Patienten waren von internistischer Seite zur Shunt-Operation vorbereitet. Zudem war dies kein unausgewähltes Krankengut, denn bekanntlich kann eine Anastomosen-Operation nur bei solchen Patienten erwogen werden, die eine noch ausreichende Leberfunktion haben.

So entspricht also der enzymatisch bestimmte venöse Blutammoniakspiegel recht gut den bisherigen Analysen mit der Conway'schen Methode und ihren Modifikationen.

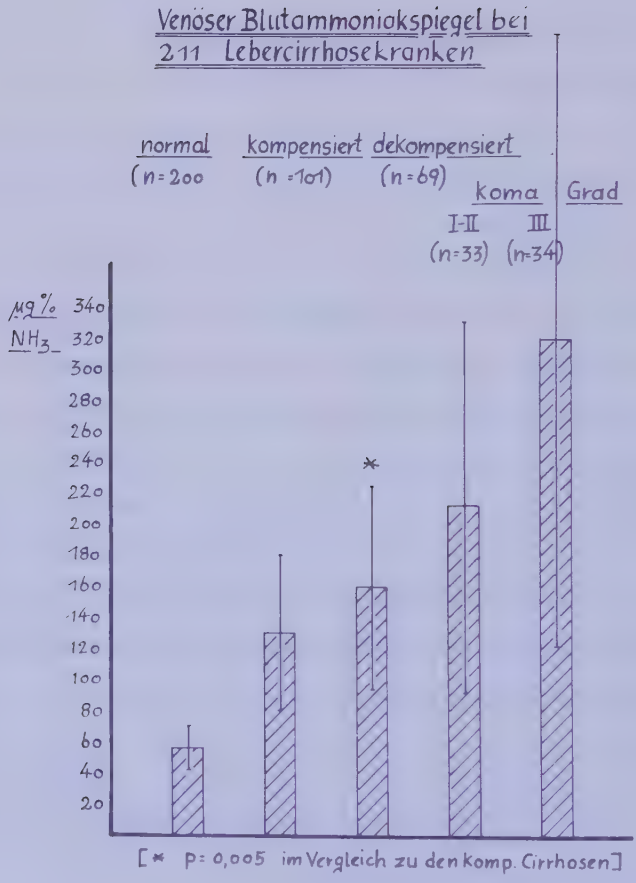
Die Ätiologie der Cirrhoseließ dabei keinen Einfluß auf die Höhe des Blutammoniakspiegels erkennen. Einzig die Mittelwerte der Gruppe der biliären und cholangitischen Cirrhosen lag über dem allgemeinen Durchschnitt, doch läßt die geringe Zahl der Patienten keine eindeutigen Schlüsse zu.

Bei Betrachtung der Mittelwerte kann man eine gute Relation zwischen dem Ausmaß des Kollateralkreislaufs und der gestörten Leberfunktion sowie dem Blutammoniakspiegel erkennen, besonders wenn man die hohen Mittelwerte für das Leberausfallskoma mit berücksichtigt. Die Abb. 11 zeigt dies anschaulich. Für den Einzelfall gilt das aber keineswegs immer. Aus einer einmaligen Ammoniakbestimmung im venösen Blut kann keine Aussage über den Grad des Leberschadens gemacht werden. Auch das Ausmaß des Kollateralkreislaufs wird nicht immer wiedergegeben, denn wie die Verlaufsbeobachtungen der Patienten (Abb. 1-9) gezeigt haben, wird der venöse Blutammoniakspiegel von vielen Faktoren zusätzlich beeinflußt.

Um eine mögliche Korrelation zu erkennen, müßten die Bestimmungen unter stets gleichen Bedingungen erfolgen, was aber in der Praxis kaum möglich sein dürfte.

So läßt ein hoher Ammoniakwert bisher nur das Bestehen, nicht aber das Ausmaß einer Lebererkrankung erkennen, ein niedriger

Abb. 11


Venöser Blutammoniakspiegel bei
211 Lebercirrhosekranken
normal
(n=200
kompensiert
(n=101)
dekompensiert
(n=69)
Koma
I-II
(n=33)
III
(n=34)
Grad
µg%
NH3
340
320
300
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
*
[* p=0,005 im Vergleich zu den komp. Cirrhosen]

Wert schließt andererseits einen Leberschaden nicht aus.

Arterio-venöse Ammoniakdifferenz bei Lebercifrhose

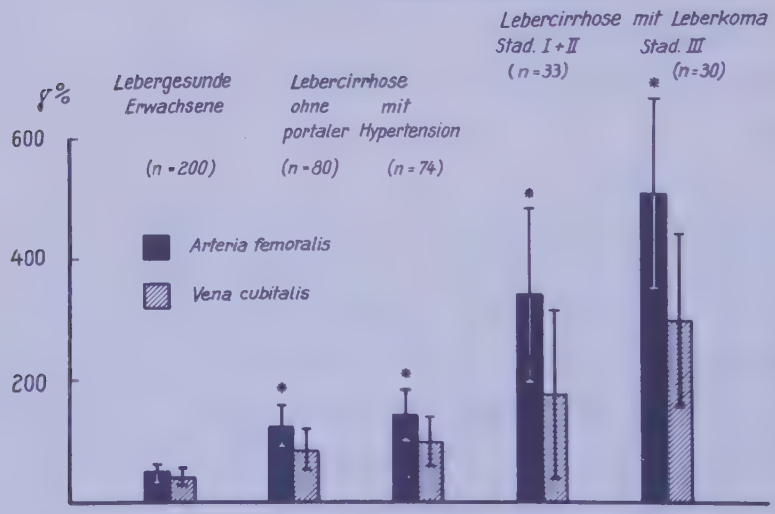
Die gleichzeitige Messung der arteriellen und venösen Ammoniakkonzentration bietet einen diagnostisch zuverlässigeren Anhaltspunkt als die alleinige Bestimmung des venösen Wertes. Der venöse Blutammoniakspiegel kann durch Bindung des Ammoniaks an Glutaminsäure in Gehirn und Muskulatur durchaus im Normalbereich liegen, während der arterielle Wert deutlich erhöht ist.

Die Abb. 12 zeigt die arterio-venöse Differenz bei 217 Lebercirrhosekranken. Während bei Gesunden keine oder nur eine geringfügige arterio-venöse Differenz besteht, ist diese bei Leberschäden beträchtlich. Es ist dabei bemerkenswert, daß schon bei Patienten ohne portale Hypertension - also vor Ausbildung zahlreicher arterio-venöser Anastomosen und ausgedehnten Kollateralkreisläufen - ein im Mittel arteriell höherer Wert gefunden wurde. Die Ammoniakaufnahme in der Peripherie, vor allem durch Bildung von Glutaminsäure und Glutamin, ist also auch schon im Stadium der Kompensation von großer Bedeutung.

STAHL (55, 56, 57, 58) u. Mitarb. untersuchte den arteriellen und venösen Blutammoniakanstieg nach Belastung mit Ammonium-

Abb. 12

Arterio-venöse Ammoniakdifferenz bei 217 Lebercirrhosekranken ohne u. mit Leberausfallskoma



* = $p < 0{,}001$ im Vergleich mit den Normalwerten (Arterie)

chlorid. Bei Patienten mit Lebercirrhose war der arterielle Anstieg viel größer und hielt länger an. Er folgerte daraus, daß der arterielle Ammoniakspiegel bei Lebercirrhose Ausdruck des Lebershunts und der perihepatischen Ableitung durch Kollateralen ist, während der Venenspiegel den extrahepatischen Ammoniakumsatz wiedergibt. Er fand auch, daß die arterio-venöse Differenz bei komatösen Zuständen eher klein sei, da hier ein Versagen des extrahepatischen Stoffwechsels zum Vorschein komme.

Dies konnte in unserem Krankengut nicht ganz bestätigt werden, auch im Praekoma und Koma war die arterio-venöse Differenz noch beträchtlich. ESSER (6) fand ebenfalls keinen Rückgang der a-v-NH_3-Differenz im Leberkoma. Da alle Patienten im Leberkoma mit ammoniaksenkenden Substanzen behandelt wurden (Arginin, Äpfelsäure, Glutaminsäure und Ornithinaspartat in Form von Tutofusin CH ®, Rocmaline ®), könnte die Wirkung dieser Substanzen gerade darin liegen, daß sie nicht so sehr die Harnstoffsynthese in der Leber steigern, sondern die Entgiftung des Ammoniaks in der Muskulatur fördern. Damit wäre dann ein Abfall des venösen Spiegels verbunden.

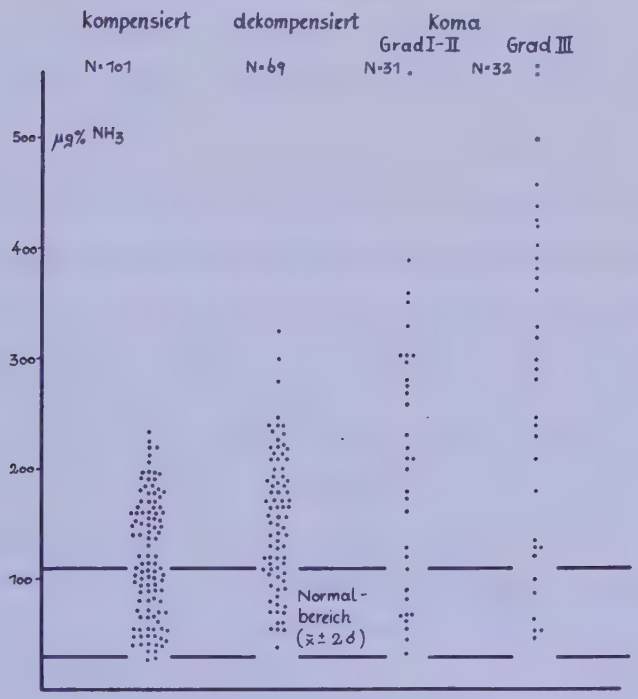
Beziehung zwischen Blutammoniakspiegel und Leberausfallskoma

Trotz vieler Bemühungen ist es bisher noch nicht gelungen, die Bedeutung des Blutammoniaks für die Entstehung des Leberkomas eindeutig klarzustellen. Insbesondere wurde immer wieder auf die Tatsache hingewiesen, daß es Fälle ohne Erhöhung des Blutammoniaks gibt, und daß auch keine sichere Beziehung zwischen der Höhe des Blutammoniakspiegels und dem Schweregrad der neurologischen Störungen besteht. SINGH u. Mitarb. (53) gingen so weit, daß sie den Anstieg des Ammoniaks bei Leberkranken mit der Zunahme des Harnstoffs bei urämischen Patienten vergleichen. Beide zeigen mehr das Ausmaß der Störung an, ohne selbst toxisch zu sein.

Die enzymatischen Blutammoniakanalysen bei 67 Patienten mit Leberausfallskoma, geordnet nach dem Schweregrad, ergaben einen im Mittel signifikant erhöhten venösen Blutammoniakspiegel. Doch wurde etwa bei einem Drittel der Patienten ein normaler oder nur geringfügig erhöhter Wert ermittelt. Auch hohe Werte ohne neurologische Störungen konnten beobachtet werden. Die große Streubreite der Ergebnisse wird in Abb. 13 wiedergegeben. Sie entspricht sehr gut einer Veröffentlichung von SHERLOCK u. Mitarb. (41) aus dem Jahre 1955. Auch RISSEL u. Mitarb. (45) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, wenn auch der Anteil der Patienten mit normalem Ammoniakspiegel in ihrem zahlenmäßig kleineren Patientengut geringer war. Bei SHERLOCK

Abb. 13

Streuung des venösen Blutammoniakspiegels bei 211 Lebercirrhosekranken ohne und mit Koma hepaticum



betrug er lo %. Wenn also trotzdem an der Bedeutung des Ammoniaks für die Entstehung eines Leberkomas festgehalten wird, so müssen zusätzlich noch andere Faktoren eine Rolle spielen, die die Toxizität des Ammoniaks erhöhen.

Einer dieser Faktoren ist die Alkalose, die in vielen Fällen bei Lebercirrhose vorgefunden wird. In erster Linie handelt es sich dabei um eine respiratorische Form, jedoch ist auch eine metabolische Alkalose möglich. MOORE, 1963) (28), SCHWAB, 1962) (49). Mit Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration steigt der gasförmig gelöste Ammoniak (NH_3) im Blute an. Wie STABENAU u. Mitarb. (1959) (54) experimentell belegten, kann aber nur dieser Teil frei diffundieren, wohingegen Ammoniumionen (NH^{4+}) die Zellwände nicht passieren können.

Neben der Alkalose können ein herabgesetzter O_2-Verbrauch und eine verminderte Glukoseutilisation bei Leberkranken die Empfindlichkeit der Nervenzelle für Ammoniak erhöhen. (FAZEKAS, 1956, (7), MÜTING (31, 33)). Auch können wir letztlich keine Aussage maden über die Ammoniakkonzentration in der Zelle, die ja für die Stoffwechselstörung verantwortlich ist. BESSMAN u. Mitarb. (1955) (2) haben nachgewiesen, daß die arteriovenöse Differenz an zentralen Gefäßen mit zunehmendem Ammoniakspiegel im arteriellen Blut ansteigt, die Ammoniakaufnahme im Gehirn also größer wird.

Von den meisten Autoren wird heute angenommen, daß der Ammoniak den Energiestoffwechsel der Hirnzellen in irgendeiner Art hemmt.

McDERMOTT (1957) (24) sowie CLARK und EISEMAN (1958) (4) haben vor allem den Einfluß auf den Citronensäurecyclus untersucht. Sie kamen zu folgendem Schluß: Bei hohen Ammoniakwerten wird α-Ketoglutarat zu Glutaminsäure und Glutamin gewandelt. Damit wird ein wichtiger Bestandteil des Citronensäurecyclus vermindert und so die Energiegewinnung durch die Atmungskette gestört. CLARK und EISEMAN (4) haben ihre Versuche an Hunden ausgeführt, die durch Ammoniak-Infusionen in die Carotis komatös wurden. Sie analysierten dann das Hirngewebe und fanden eine starke Verminderung von α-Ketoglutarat und einen Anstieg von Glutamin und Glutaminsäure. Ihre Befunde sind allerdings nicht von allen Autoren bestätigt worden (STROHMEYER u. Mitarb., 1957) (28), (SUMMERSKILL u. Mitarb., 1957) (59).

Beeinflussung des venösen Blutammoniakspiegels durch zusätzliche Faktoren

Die Wirkung akuter Infekte auf den Blutammoniakspiegel wurde in den Verlaufsbeobachtungen der Patienten W. (Abb. 7) und M. (Abb. 8) dargestellt. Die Belastung durch die zusätzliche Noxe war so groß, daß die Patienten in ein beginnendes Leberkoma gerieten. Gleichzeitig zeigen diese Abbildungen aber auch

den günstigen Einfluß einer neuen Therapie. Es wurde den Patienten eine Bacterium bifidum-Milch verabreicht, die, wie die Arbeiten von MÜTING u. Mitarb. (1968) (32) gezeigt haben, zu einer Änderung der Darmflora führte und die wichtigsten Fäulnisbildner verdrängte. Zudem kann in dieser Form hochwertiges Eiweiß zugeführt werden, das keinen Ammoniakanstieg verursacht. Lactulose, ein Co-Faktor des Bacterium bifidum, hatte die gleich günstige Wirkung.

Auch der Verlauf des Patienten St., Abb. 6, zeigt die normalisierende Wirkung der Bacterium bifidum-Milch auf den venösen Blutammoniakspiegel. Obwohl der Patient zu Beginn neben einer beschränkten Eiweißzufuhr noch Neomycin (Bykomycin ®) und ein Anabolikum (Deca-Durabolin ®) erhielt, wies der Ammoniakspiegel große Schwankungen auf. Während der Behandlung mit Eugalan forte ® lagen dagegen alle Werte im Normalbereich trotz gesteigerter Eiweißzufuhr. Auch die Eiweißsynthese in der Leber wurde gefördert, wie der Anstieg des Prothrombinspiegels zeigt.

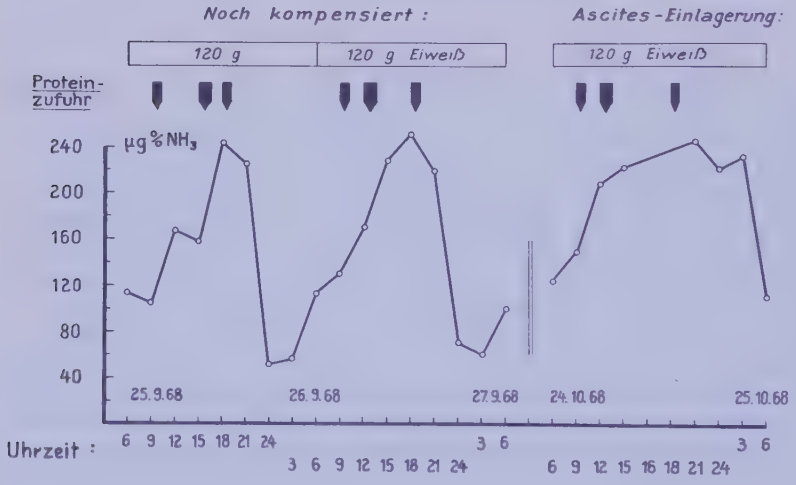
Neben dem Blutammoniak reagiert der Prothrombingehalt des Blutes, ausgedrückt durch den Quickwert, am empfindlichsten auf zusätzliche Schädlichkeiten bei Lebercirrhosekranken. Es ist in etwa eine lineare Beziehung zwischen Prothrombinspiegel und Blutammoniak zu erkennen. Mit dem Anstieg des Ammoniaks

war häufig gleichzeitig ein Abfall des Prothrombinspiegels verbunden. Für das Serum-Albumin, Bilirubin und die Serum-Transaminasen waren dagegen keine sicheren Beziehungen zum Blutammoniakspiegel nachzuweisen.

Wie die Verlaufsbeobachtungen weiter zeigten, kann der Blutammoniakspiegel noch von anderen Faktoren beeinflußt werden. Welche große Bedeutung dabei der Eiweißzufuhr zuzumessen ist, gibt die Abb. 14 wieder. Es handelt sich dabei um einen 43-jährigen Patienten mit histologisch gesicherter, posthepatitischer Lebercirrhose in kompensiertem und dekompensiertem Stadium. Während der Ammoniakspiegel bei Nüchternheit völlig im Normalbereich lag, kam es nach der Nahrungsaufnahme während des Tages zu einem hohen Anstieg. Das Maximum von 243 µg % wurde nach 18 Uhr erreicht. Dann erfolgte ein rascher Abfall, so daß gegen 24 Uhr wieder normale Werte vorlagen. Im Stadium der Dekompensation war dieser Abfall wesentlich langsamer, denn um 3 Uhr nachts lag der Blutammoniakspiegel noch bei 23o µg %. Für die Therapie ergibt sich daraus, daß die Proteinzufuhr keinesfalls zu hoch sein darf, sondern sich auf eine dem jeweiligen Stadium der Cirrhose angepaßte Menge beschränken muß. Als Maß für die größte noch verträgliche Eiweißzufuhr ist die auf enzymatischem Wege relativ einfache Ammoniakbestimmung das beste Verfahren.

Abb. 14

Einfluß des Nahrungseiweißes auf das 24-Std.-Profil des Blutammoniakspiegels bei aktiver posthepatitischer Lebercirrhose vor und während Dekompensation (B.A ♂, 43 J.)



Kalium-Mangel, ein bei Cirrhosekranken häufiger Befund (in unserem Krankengut war der Kaliumspiegel bei 29 % der Patienten im Stadium der Dekompensation erniedrigt) kann ebenfalls eine Hyperammoniämie verursachen. Als Beispiel wurde Patient U., Abb. 5, angeführt.

Als Ursache dieser Erhöhung wird heute von den meisten Autoren eine Störung in der Ammoniakbildung und Abgabe in der Niere betrachtet. Normalerweise wird Ammoniak in der Niere aus Glutamin mittels Glutaminase zur Regulierung des Säuren-Basen-Haushaltes gebildet. MCDERMOTT (1957) (24) fand in der Nierenarterie einen Ammoniakgehalt von 5o ug %, im Venenblut betrug er dagegen loo ug %.

Nach GEROK (1966) (lo) führt eine Hypokaliämie vermutlich zu einer Steigerung der Glutaminase-Aktivität und damit zu einer vermehrten Ammoniumionenabgabe im Urin, aber auch gleichzeitig zu einer Konzentrationszunahme im Nierenvenenblut. Das Ausmaß der Nierendurchblutung macht es wahrscheinlich, daß dieser Ammoniakabfall nicht unbeträchtlich ist.

Eine weitere Ursache, die zu einer Erhöhung des Blutammoniakspiegels führen kann, ist der Anstieg des Harnstoffs bei Störungen der Nierenfunktion. 1959 zeigten WALSER und BODENLOS

(64), daß etwa ein Viertel von intravenös injiziertem Harnstoff in den Darm gelangt und dort bakteriell gespalten wird. Der resorbierte Ammoniak wird dann normalerweise zu Harnstoff resynthetisiert. WEBSTER und GABUZDA (65) fanden bei Patienten mit chronischem Leberschaden und gleichzeitiger Azotämie signifikant höhere arterielle Ammoniakwerte als bei Leberkranken mit normalem Harnstoffwert.

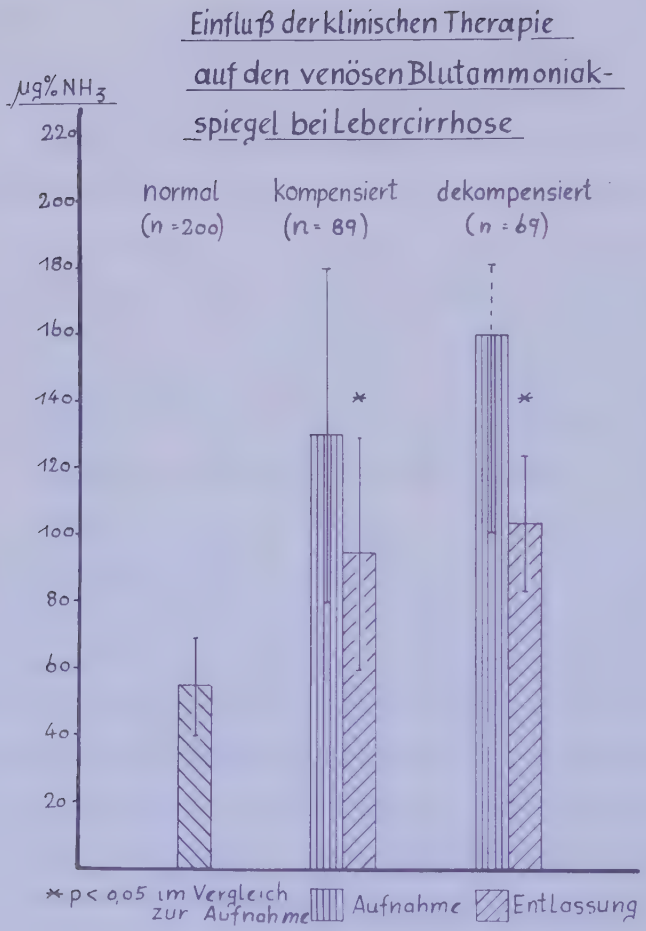
Ein ähnliches Verhalten zeigt der Blutammoniakspiegel bei Patient S., Abb. 3. Harnstoff und Ammoniak stiegen bei Rückgang der Urinausscheidung rasch an. Die stärkste Erhöhung des Blutammoniaks wird bei Lebercirrhosekranken durch Blutungen im Magen-Darm-Trakt verursacht. Ein Beispiel dafür ist der extrem hohe Ammoniakspiegel des Patienten K., Abb. 2 nach mehrfachen schweren Oesophagusvarizenblutungen. Auch bei Cirrhotikern ohne portale Hypertension kann eine gastrointestinale Blutung zu hohen Werten führen (Patientin G., Abb. 9). Als Ursache dieser Hyperammoniämie wird die bakterielle Zersetzung der Blutkoagula im Darm angesehen. Dabei entstehen neben dem Ammoniak noch andere Eiweißabbauprodukte wie Phenole, Indole, aromatische Oxysäuren usw. (MÜTING (33), HARTMANN (13)), die auch zur Entstehung eines Leberkomas beitragen.

Einfluß der Therapie auf den Blutammoniakspiegel

Betrachtet man den venösen Blutammoniakspiegel der Cirrhosekranken bei Aufnahme und Entlassung, so ist eine signifikante Abnahme zu erkennen (Abb. 15). Die erhöhten Werte sind vor allem im Stadium der Kompensation voll reversibel. Bei nahezu allen Patienten ohne portale Hypertension wurden nach stationärer Behandlung normale Werte ermittelt. Der große Einfluß der Therapie kommt so deutlich zum Ausdruck. Dabei wurde nicht nur durch ammoniaksenkende Substanzen eine Normalisierung der zuvor erhöhten Werte erreicht, sondern die Bekämpfung zusätzlicher Erkrankungen und Störungen wie Infekte, Blutungen, Hypokaliämien usw. hatte ebenfalls eine günstige Wirkung.

Gleichzeitig ergibt sich aber daraus, daß die Erhöhung des Ammoniaks,zumindest im Stadium der Kompensation, nicht nur auf arterio-venösen Shunts beruhen kann, denn diese würden sich sicher nicht in der kurzen Zeit zurückbilden. Die gestörte Leberfunktion sowie Veränderungen der Ammoniakentgiftung vor allem in der Muskulatur scheinen für die erhöhten Werte im venösen Blut ebenso bedeutsam zu sein.

Abb. 15


Einfluß der klinischen Therapie
auf den venösen Blutammoniak-
spiegel bei Lebercirrhose
µg% NH3
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
normal
(n = 200)
kompensiert
(n = 89)
dekompensiert
(n = 69)
*
*
* p < 0,05 im Vergleich zur Aufnahme
Aufnahme
Entlassung

Zusammenfassung

Die statistisch gesicherte Zunahme der Lebercirrhose und die Zunahme der Kranken, die das Endstadium der Leberinsuffizienz erleben, war Anlaß, sich mit dem Verhalten des Blutammoniaks bei Lebercirrhose zu befassen. Die Hyperammoniämie stellt nach Ansicht der meisten Autoren eine der wichtigsten Ursachen des Leberausfallskomas dar. Daher sollte vor allem folgenden Fragen nachgegangen werden:

1) Besteht eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der portalen Hypertension und den Störungen der Leberfunktionen einerseits und der Höhe des Blutammoniakspiegels andererseits ?

2) Besteht eine Beziehung zwischen der Ätiologie der Cirrhose und dem Blutammoniakspiegel ?

3) Wie verhält sich der Blutammoniak in den verschiedenen Stadien des Leberausfallskomas ?

4) Welche Faktoren beeinflussen den Blutammoniakspiegel bei Lebercirrhose zusätzlich ?

5) Inwieweit kann die Hyperammoniämie therapeutisch beeinflußt werden ?

Es wurde dazu eine Zusammenstellung der Blutammoniakanalysen von 211 Lebercirrhosekranken gegeben, die gemäß der Schwere der Erkrankung in 2 Gruppen eingeteilt wurden:

I 101 Patienten mit kompensierter Lebercirrhose
II 110 Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose.

In Bezug auf die Ätiologie wurde eine weitere Unterteilung vorgenommen:

1. posthepatitische Cirrhosen
2. Alkohol-Cirrhosen
3. biliäre und cholangitische Cirrhosen
4. Cirrhosen unklarer Genese, Mischfälle und Fälle der sogenannten Cirrhose cardiaque.

Auch die allgemein klinischen und klinisch-chemischen Daten dieser Patienten wurden wiedergegeben und die Mittelwerte errechnet. Besondere Berücksichtigung fand dabei die Eiweißsynthese.

Die Blutammoniak-Bestimmungen, die mit Hilfe einer neuen enzymatischen Methode ausgeführt wurden, erbrachten folgende Ergebnisse:

1) Der Mittelwert der Patienten im Stadium der Kompensation betrug 129 $\pm$ 52 µg % gegenüber einem Normalbereich von

29 - 116 µg %. Bei Cirrhosekranken mit portaler Hypertension war der Ammoniakspiegel im venösen Blut auf 160 ± 66 ug % angestiegen. Die Differenz zwischen beiden Gruppen ist statistisch gesichert. Obwohl also im Mittel eine gute Korrelation zwischen dem Ausmaß des Leberzellschadens und der Ausbildung von Kollateral-Kreisläufen bestand, konnte diese Beziehung im Einzelfall nicht immer nachgewiesen werden, da bei Aufnahme 49 % der kompensierten Patienten und 28 % der dekompensierten Patienten normale Werte hatten.

Nur die Hyperammoniämie gibt also einen Hinweis auf das Bestehen eines Leberschadens, während ein normaler Blutammoniakspiegel ihn keineswegs ausschließt.

Die Messung der arterio-venösen NH_3-Differenz ergabbei Patienten ohne portale Hypertension einen arteriellen Ammoniakspiegel von 121 ± 38 µg %, der venöse Wert betrug 82 ± 35 µg %. Bei Cirrhosekranken mit portaler Hypertension stieg der arterielle Wert auf 141 ± 43 ug % und der venöse auf 103 ± 46 µg %. Im Leberausfallskoma wurde diese Differenz noch größer, im Stadium I-II betrug der Ammoniakgehalt im arteriellen Blut 351 ± 147 µg %, im venösen 200 ± 113 µg %, im Stadium III wurden je 506 ± 161 µg % und 299 ± 138 µg % ermittelt. Als Ursache der arterio-venösen Differenz bei Lebercirrhose ohne portale Hypertension wird die extrahepatische Ammoniakentgiftung angesehen, vor allem die Bildung von Glutamin in der Muskulatur. Sie kann besonders im Koma

unter dem Einfluß ammoniaksenkender Substanzen größer werden. Dazu kommt bei Pfortaderhochdruck das Auftreten von arteriovenösen Shunts, die ebenfalls zur Bildung einer arteriovenösen Differenz beitragen.

2) Die Ätiologie der Cirrhose war ohne Einfluß auf die Höhe des venösen Blutammoniakspiegels. In den einzelnen Gruppen ergaben sich keine statistisch gesicherten Unterschiede. Auch die Ergebnisse der Analysen der laparoskopisch und histologisch gesicherten Fälle im Vergleich zu den nur klinisch diagnostizierten Lebercirrhosen lagen in der gleichen Größenordnung.

3) Der Mittelwert der Patienten mit Leberausfallskoma betrug im Stadium I-II 213 µg % und im Stadium III 320 µg %. Dabei konnte aber in einem Drittel der Fälle ein normaler venöser Blutammoniakspiegel beobachtet werden. Trotzdem kann an der Bedeutung des Ammoniaks für die Entstehung eines Leberkomas festgehalten werden, da seine Toxizität durch zusätzliche Faktoren gesteigert wird. Es wurde auf die Bedeutung der Alkalose, des verminderten Sauerstoffverbrauchs und der herabgesetzten Glukoseutilisation des Gehirns hingewiesen. Einige Gesichtspunkte über mögliche Störungen des Energiestoffwechsels der Hirnzellen werden diskutiert.

4) Unter dem Einfluß gastrointestinaler Blutungen, von Elektrolytstörungen und Azotämien kam es zu hohen Ammoniakanstiegen. Besonders schwerwiegend wirkten sich akute Infekte auf das Befinden einiger Patienten aus, die in praekomatöse Zustände gerieten, obwohl die Leberfunktion zuvor noch ausreichend war. Die Bedeutung des Nahrungseiweißes zeigte das 24-Std.-Profil des venösen Blutammoniakspiegels. Die enzymatische Blutammoniakanalyse erwies sich bei Verlaufsbeobachtungen als ein entscheidendes Kriterium für die Beurteilung der zulässigen Proteinzufuhr.

5) Im Vergleich zu den Aufnahmewerten ergaben die Ammoniakbestimmungen bei Entlassung im Stadium der Kompensation eine statistisch gesicherte Abnahme. Auch bei denjenigen Patienten mit portaler Hypertension, die gebessert entlassen wurden, lag der Blutammoniakspiegel im oberen Normalbereich. Die Wirkung von Bacterium bifidum-Milch und Lactulose wurde an Verlaufsbeobachtungen dargestellt. Neben einer ammoniaksenkenden Wirkung kam es zu einer verbesserten Eiweißsynthese.

Insgesamt stellt die enzymatische Bestimmung des Ammoniaks im venösen und nach Möglichkeit auch im arteriellen Blut eine wertvolle Bereicherung für die Beurteilung von Diagnose und Prognose bei chronischen Leberkrankheiten dar. Von praktischer

Bedeutung ist die Verlaufskontrolle des Blutammoniakspiegels weiterhin bei der Überwachung einer Therapie mit ammoniaksenkenden Substanzen und zur Beurteilung der Eiweißtoleranz beim Übergang in eine Leberinsuffizienz.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ADLERSBERG, D. und TAUBENHAUS, U.: zit. nach FULD — Arch. exp. Path. Pharm. 121 (1927) 35.

2. BESSMAN, S.P. and BESSMAN, A.N.: — The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma. J.clin.Invest. 34 (1955) 622-628

3. BORNSTEIN, A. und ROESE, H.F.: — Über die Ammoniakbildung aus Aminosäuren in überlebenden Organen. Biochem. Zschr. 212 (1929), 127-136.

4. CLARK, G.U. and EISEMANN, B.: — Studies in ammonia metabolism (Biochemical changes in brain tissue of dogs during ammonia-induced coma. New.Engl.J.Med. 259 (1958) 178-18o

5. DUCKERT, F.: — Die Nomenklatur der Gerinnungsfaktoren und ihre Eigenschaften. Therapeut. Berichte 38 (1966) 83

6. ESSER, G.: — Chirurgie des Pfortaderhochdruckes und Eiweißstoffwechsel. Habilitationsschrift, Bonn.

7. FAZEKAS, J.F., TICKTIN, H.E., EHRMANNTRAUT, W.R. and ALMAN, R.W.: — Cerebral metabolism in hepatic insufficiency. Amer.J.Med. 21 (1956) 843-849

8. FRERICHS, F.: Klinik der Leberkrankheiten. Vieweg Verlag, Braunschweig, 1858

9. FULD, H.: Über die diagnostische Verwertbarkeit von Ammoniak-Bestimmungen im Blut. Klin.Wschr. 12 (1933) 1365-1366

1o. GEROK, W.: Biochemische Vorgänge bei der Entstehung einer Hyperammoniaemie. K.LANG, R. FREY, M. HALMAGYI, Infusionstherapie, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1966

11. HAEFELY, W., HÜRLIMANN, A. und STAUB, H.: Zur Pathophysiologie des Ammoniakstoffwechsels. Bedeutung der bakteriellen Urease-Wirkung im Intestinaltrakt für die Hyperammoniämie bei porto-cavalem Shunt. Med.Klin. 57 (1962) 696-7o2

12. HAHN, U., MASSEN, O., NENCKI, U. und PAWLOW, J.: Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.Path. Pharmak. 32 (1893) 161-21o

13. HARTMANN, F., FREIBERG, E. und RUGE, W.: Über das Indolmuster im Urin Leberkranker. Klin. Wschr. 4o (1962) 721-729

14. HENNRICH, G. und BREUER, H.: Blutammoniakbestimmung nach Eiweißbelastung bei porto-cavaler Anastomose. Ärztl. Wschr. 12 (1957) 9o5-9o9

15. HENNRICH, G. und BREUER, A.: Bedeutung der Blutammoniakbestimmung für die Diagnose und Prognose von Lebererkrankungen. Ärztl. Wschr. 14 (1959) 73-78

16. KIRK, E.: Amino acid and ammonia metabolism in liver disease. Acta med. Scand. (Suppl.) 77(1936) 1

17. KÜHN, H.A.: Die internistische Therapie der Lebercirrhose. Med.Klin. 64 (1969) 93-97

18. KREBS, H.A. und HENSELEIT, H.: Untersuchungen über die Harnstoffbildung in Tierkörpern. 2. physiol. Chemie 21o (1932) 33

19. MARKHOFF, N.G.: Laboratoriumsdiagnostik des Leberkoma. Dtsch. med. Wschr. 9o (1965) 922

2o. MARTINI, G.A.: Bedeutung des Blutammoniaks für die Entstehung des Leberkomas. Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 1351-1353

21. MARTINI, G.A., PHEAR, E.A., RUEBNER, B. and SHERLOCK, S.: Bacterial content of small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation of methionine toxicity. Clin. Sc. 16 (1957) 35

22. MARTINI, G.A., STROHMEYER, G. und DÖLLE, W.: Die Behandlung des Leberkomas mit antibiotischen Mitteln. Medizinische 52 (1959) 2549

23. MATTHEWS, S.A.: Ammonia, a causitive factor in meat poisoning in Eck-fistula dogs. Am. J. Physiol. 59 (1922) 459-46o

24. McDERMOTT, W.A.: Metabolism and toxicity of ammonia. New. Engl. J. Med. 257 (1957) 1o76-1o81

25. McDERMOTT, W.V. and ADAMS jr.,R.D.: Episodic stupor associated with Eck-fistula in human with particular reference to metabolism of ammonia. J. clin. Invest. 34 (1954) 1

26. MILLER, L.L.: Entstehungsorte, Speicherorte und Umsatz der Serumproteine. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 66 (1960) 250

27. MONGIO, J. und KRAUSE, F.: Über die Bedeutung des NH_3-Gehaltes des Blutes für die Beurteilung der Leberfunktion. (Studien am normalen, lebergeschädigten und Eck'schen Fistelhund). Klin. Wschr. 13 (1934) 1142-1147

28. MOORE, E.W., STROHMEYER, G.W. and CHALMERS, T.C.: Distribution of ammonia across the cerebrospinal fluid barrier in patients with hepatic failure. Amer. J. Med. 35 (1963) 350-362

29. MÜLLER-BEISSENHIRTZ, W. und KELLER, H.: Zur Bestimmung des Blutammoniaks. Klin. Wschr. 43 (1965) 43-49

30. MÜTING, D.: Der Eiweißstoffwechsel bei Leberkrankheiten. Beiträge zur prakt. Med. Nr. 45 Enke-Verlag, Stuttgart 1963

31. MÜTING, D.: Diagnostik und Therapie des Coma hepaticum in K.LANG, R.FREY, U. HALMAGYI Infusionstherapie, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1966

32. MÜTING, D., REIKOWSKI, H., ESCHRICH, W., KLEIN, Ch. und DOENECKE, D.: Normalisierende Wirkung einer Bacterium bifidum-Milch auf den Eiweißstoffwechsel bei Lebercirrhose. Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968), 1313-1317

33. MÜTING, D.: Untersuchungen zur Pathogenese des Coma hepaticum. Med. Welt 19 (1962) 1081-1085

34. MÜTING, D., HEINZE, J., REIKOWSKI, J., BETZIEN, G., SCHWARZ, U. and SCHMIDT, F.H.: Enzymatic ammonia determinations in the blood and cerebrospinal fluid of healthy persons. Clin. Chim. Acta, 19 (1968) 391-395

35. MÜTING, D., BUHL, H., ESCHRICH, W., REIKOWSKI, H.: Zur enzymatischen Blutammoniakbestimmung bei Leberkranken mit und ohne Coma hepaticum. Med.Welt 17 (1966) 2288-2293

36. NENCKI, U., PAWLOW, J.P. und ZALESKI, J.: Über den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Säugetieren. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. 37 (1896) 26-51

37. NENCKI, U. und ZALESKI, J.: Über die Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten und Geweben Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. 36 (1895) 385-394

38. PARNAS, J.K. und KELLER, J.: Über den Ammoniakgehalt und über die Ammoniakbildung im Blute I. Biochem. Z. 152 (1924) 1-28

39. PARNAS, J.K.: Über den Ammoniakgehalt und die Ammoniakbildung im Blute II. Biochem. Z. 155 (1925) 247-255

4o. PARNAS, J.K. und KLISIECKI: Über Ammoniakgehalt und Ammoniakbildung im Blute IV. Biochem. Z. 169 (1926) 255-265

41. PHEAR, E.A., SHERLOCK, Sh. and SUMMERSKILL, W.H.: Blood-ammonium-levels in liver disease and 'hepatic coma'. Lancet 1 (1955) 836-84o

42. POLIWODA, H. und BLASIUS, A.: Zur Frage der biologischen Halbwertszeit menschlicher Albumine und Globuline bei chronischen Lebererkrankungen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 66 (1960) 697.

43. POPPER, H. und SCHAFFNER, F.: Die Leber: Struktur und Funktion. Thieme-Verlag, Stuttgart 1961

44. RISSEL, E.: Die Entstehungsbedingungen des Coma hepaticum bei Lebercirrhose. Wien. klin. Wschr. 74 (1962) 297-302

45. RISSEL, E., STEFENELLI, N. und WEWALKA, F.: Über den Ammoniakgehalt des Blutes bei Leberkrankheiten. Klin.Wschr., Wien, 69 (1957) 172

46. ROMAN, W. and NADER, C.: The estimation of ammonia in blood. Biochem. appl. (1961)

47. SCHMIDT, F.H. und SCHWARZ, U.: Über die enzymatische Ammoniakbestimmung im Blut. Klin. Wschr. 44 (1966) 591-592

48. SCHREIBER, H.W., BREUER, H. und SCHLENKER, C.: Verhalten der Blutammoniakkonzentration bei Lebercirrhosekranken mit einer porto-cavalen Anastomose. II. Weltkongreß für Gastroenterologie München 1962, III, (1963) 495-497

49. SCHWAB, U. und DAMASCHKE, H.: Atmung, Säure-Basen-Gleichgewicht und Ammoniak/Ammonium in Blut und Liquor cerebrospinalis bei Lebercirrhose. Klin. Wschr. 40 (1962) 184-199

50. SEEGMILLER, J.E., SCHWARTZ, R. and DAVIDSON, C.S.: The plasma ammonia and glutamine content in patients with hepatic coma. J. Clin. Invest. 33 (1954) 984

51. SHERLOCK, S., SUMMERSKILL, W.,H.J., and DAWSON, A.M.: The treatment and prognosis of hepatic coma. Lancet 2 (1956) 689

52. SHERLOCK, S., SUMMERSKILL, W.H.J., WHITE, L.W. and PHEAR, E.A.: Portal systemic encephalopathies neurological complications of liver disease. Lancet 2 (1954) 453

53. SINGH, J.D., BARCLAY, J.A. and COOKE, W.T.: Blood-ammonia levels in relation to hepatic coma and administration of glutamic acid. Lancet 1 (1954) 1004

54. STABENAU, J.R., WARREN, K.S., and RALL, D.P.: The role of ph-gradient in the distribution of ammonia between blood and cerebrospinal fluid, brain and muscle. J. clin. Invest. 38 (1959) 373-383

55. STAHL, J.: Arterielle und venöse Blutammoniak-studien bei Leberkranken. Dtsch. med. J. 10 (1954) 325-331

56. STAHL, J. et BOCKEL, R.: L'ammoniémie posthémorragique sa valeur dans le diagnostic des hémorragies digestives. Rev. Franc. Etudes clin. et biol. 1958 III 593-598

57. STAHL, J., BOCKEL, R. et IMLER, M.: L'ammoniémie arterielle post-hemorragique dans le diagnostic des hémorragies digestives. Rev. Franc. études clin. et biol. 1959 IV 462-464

58. STAHL, J., BOCKEL, R., IMLER, M., KURTZ, D. et ROHMER, F.: Étude conjointe de l'ammoniémie artérielle et veineuse dans la cirrhose. Rev. Franc. études clin. et biol. 1959 IV 447-453

59. SUMMERSKILL, W.H.J., WOLFE, S.J., and DAVIDSON, C.S.: The metabolism of ammonia and alpha-keto-acids in liver disease and hepatic coma. J. clin. Invest. 36 (1957) 361-372

60. VAN CAULAERT,C., DEVILLER, Ch. et HALFF, U.: Le taux de l'ammoniémie dans certaines affections hepatiques. C.R. Soc. Biol. (Paris) 111 (1932) 735-736

61. VAN CAULAERT,C., DEVILLER, Ch. et HOFSTEIN, J.: Épreuve de l'ammoniémie provoquée. Répartition de l'ammoniaque dans le sang et les humeurs. C.R. Soc. Biol. (Paris) 111 (1932) 737-738

62. VAN CAULAERT, C., DEVILLER, Ch. et HALFF, M.: Troubles provoquées par l'ingestion de sels ammoniacaux chez l'homme atteint de cirrhose de Laennec. C.R. Soc. Biol. (Paris) 111 (1932) 739-740

63. VARAY, A. et MASSON, U.: Ammoniémie et affections hepatiques. Gastroenterologia (Basel) 86 (1956) 421

64. WALSER, U. and BODENLOS, C.J.: Urea metabolism in man. J. Clin. Invest. 38 (1959) 1617

65. WEBSTER, L.T., GABUDZDA, G.J. and DAVIDSON, C.S.: Relation of azotemia to blood 'ammonium' in patients with hepatic cirrhosis. Arch. int. Med. 103 (1959) 15

66. WEBSTER, L.T., et GABUDZDA, G.J.: Ammonia uptake by extremities and brain in hepatic coma. J. clin. Invest. 37 (1958) 414

67. WEIL-MALHERBE, H.: Significance of glutamic acid for the metabolism of nervous tissue. Physiol. Rev. 3o (195o) 495

68. WEWALKA, F.: Lebercirrhose und Serumproteine (mit besonderer Berücksichtigung atypischer Fälle). Z. Inn. Med., Wien. 42 (1961) 85

69. WIENEKE, R.: Untersuchungen über Ätiologie, Klinik und Störungen des Eiweißstoffwechsels von 261 Lebercirrhosen. Inauguraldissertation, Homburg/Saar 1965.

7o. WUHRMANN, F. und MÄRKI, H.H.: Dysproteinämien und Paraproteinämien. Schwabe-Verlag, Basel-Stuttgart, 4. Aufl. 1963

71. WUHRMANN, F. und WUNDERLY, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. III. Aufl. B. Schwabe, Basel 1957.

72. ZÖLLNER, N. und BIRK, P.: Die Bestimmung des Blutammoniaks und ihre Ergebnisse bei Leberkrankheiten. Klin. Wschr. 37 (1958) 57o

Herrn Prof. Dr. med. D. MÜTING möchte ich an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas sowie für seine freundliche Beratung und Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. G. DHOM, Direktor des Pathologischen Institutes der Universitätskliniken Homburg/Saar danke ich für die Überlassung der Histologie- und Obduktions-Befunde.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. med. J. REIKOWSKI für ihre Hilfe bei den statistischen Berechnungen.

L e b e n s l a u f

Am 2o.9.1943 wurde ich, Marlies Momper, als Tochter des Schreinermeisters Hermann Momper und seinerEhefrau Josefine, geb. Holbach, in Saarburg geboren. Mein Vater fiel 1945.

Nach dem Besuch der Volksschule in Staudernheim/Nahe war ich von 1954 bis 1963 Schülerin des Staatlich Neusprachlichen Gymnasiums in Sobernheim. Nach dem Abitur immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg Universität Mainz. 1965 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. Anschließend studierte ich 6 Semester an der Universität des Saarlandes Homburg/Saar. Dort bestand ich im Dezember 1968 das medizinische Staatsexamen.

ROTAPRINT-
OFFSET-
DRUCKEREI

Klein

6602 DUDWEILER

Scheidter Straße 26
Tel. Sulzbach 7 32 84

IHR LIEFERANT FÜR DRUCKSACHEN ALLER ART